

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**La enfermedad de Lafora : aspectos clínicos y  
electroencefálicos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Inés Picornell Darder**

**Madrid, 2015**

R. 13130

DE 616 883  
~~PIC:~~

BIBLIOTECA UCM



5309151408

TA 1763

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

LA ENFERMEDAD DE LAFORA :  
ASPECTOS CLINICOS Y ELECTROENCEFALOGRAFICOS

TESIS DOCTORAL  
INES PICORNELL DARDER  
MADRID ( ESPAÑA )

1.978

CATEDRATICO DIRECTOR: Prof.Dr.D. ANTONIO GALLEGO FERNANDEZ

A mis queridos padres y hermanos.

Al Prof.Dr.D. A. GALLEGO FERNANDEZ

Desde que llegué a la Facultad tuve el privilegio de trabajar bajo su dirección, guiando mis primeros pasos en el campo de la Fisiología y, le estoy infinitamente reconocida por haber aceptado la dirección de este trabajo y haber mantenido mis esfuerzos con sus consejos ..... Quisiera que encontrara en ésto el testimonio de mi profunda gratitud.

Mi agradecimiento a los Profesores :

HENRY GASTAUT  
CARLO A. TASSINARI  
JOSEPH ROGER  
JOSE C. OLIVEROS  
JOSE LUIS CARRASCO

A los Doctores :

BERNARDO DALLA BERNARDINA  
MICHELE BAREAU-BILLAS  
CHARLOTTE DRAVET

..... las más agudas, más graves  
y más mortales enfermedades, y  
aquellas que son más difíciles de entender  
debido a la inexperiencia, atacan al  
cerebro.

HIPOCRATES.

LA ENFERMEDAD DE LAFORA

ASPECTOS CLINICOS Y ELECTROENCEFALOGRAFICOS

## INDICE GENERAL

### INTRODUCCION :

- Evolución histórico conceptual
- Definición nosológica de la epilepsias mioclónica progresivas (E.M.P.)
- Clasificación de los síndromes mioclónicos
- Objeto de la tesis.

### MATERIAL Y METODOS :

- Observaciones personales : Pacientes estudiados y documentación electroencefalográfica y poligráfica.
- Equipo utilizado para realizar los estudios electroencefalográfico y poligráficos.
- Técnicas de estudio : Historias clínicas, técnicas para los registros electroencefalográficos y poligráficos y métodos estadísticos.

### CASOS ESTUDIADOS



## RESULTADOS : Análisis y discusión

### I).- Aspectos clínicos :

- Resultados de las observaciones de la Literatura
- Resultados de nuestros pacientes estudiados

### II).- Datos electroencefalográficos y poligráficos :

- Electroencefalograma de vigilia
- Electroencefalograma de sueño
- Poligrafía de las mioclonias
- Datos poligráficos de las crisis epilépticas

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL :

- Con la Epilepsia Generalizada Primaria
- Con la Disinergia Cerebelosa Mioclónica o síndrome de Ramsay-Hunt
- Con otras Epilepsias Mioclónicas Progresivas sin cuerpos de inclusión de LAFORA.

## CONCLUSIONES

## BIBLIOGRAFIA

## EVOLUCION HISTORICO CONCEPTUAL

En el siglo XIX, las mioclonias (sacudidas musculares: mios = músculo y, klonos=sacudida), adquirieron una cierta individualidad semiológica dentro de los movimientos anormales, al constatar a título sintomático la aparición de estas sacudidas musculares esporádicas en algunos epilépticos (HERPIN, PRITCHAD Y RUSSEL, REYNOLS citados por NOVELETTO 1958).

En 1891, FRIDREICH hizo la primera descripción de una enfermedad mioclónica, "PARAMIOCLONUS MULTIPLEX", en un sujeto adulto que mostraba como único síntoma, mioclonias parcelares y segmentarias, rítmicas, bilaterales y más o menos simétricas, pero asíncronas y, que se presentaban únicamente en reposo (dicho cuadro había aparecido después de un susto y desapareció con un tratamiento de electroterapia.....). Diez años después de esta descripción, habían sido publicados muchos casos de los que solamente siete fueron confirmados por UNVERRICHT en un estudio crítico de 1.891. Desde entonces, las publicaciones sobre nuevos casos se fueron espaciando y casi llegaron a desaparecer (pues para muchos autores este síndrome entraba en el cuadro de las neurosis emotivas), hasta el año 1949 en que Van BOGAERT reemprende de nuevo su estudio, lo mismo que BIEMOND (1963) y MAH-LOUDKI y PIKIELNY (1.967).

No se pueden describir mejor los fenómenos mioclónicos que como lo hizo Un-

verricht en 1.891:

".... se producen como un rayo ... tanto en músculos aislados como en partes de dichos músculos... En ocasiones también se pueden observar contracciones sinérgicas... a menudo las sacudidas no dan ningún efecto locomotor, pero ocasionan una danza y un salteo de fondo ... Cuando las sacudidas afectan a grandes masas musculares y son de gran violencia, se puede producir un movimiento... Las sacudidas son desiguales y sin ritmo... Cada sacudida aislada tiene una forma diferente. No se puede hablar de simetría de las sacudidas más que en un sentido general, es decir, que son los mismos grupos musculares afectados en las dos mitades del cuerpo..., pero las sacudidas no son habitualmente sincronas en los grupos musculares simétricos y cada músculo hace su sacudida independientemente..."

Posteriormente en 1.895, UNVERRICHT añadirá al carácter familiar de las mioclonias la epilepsia y los trastornos mentales y describe lo que él llama entonces la "MIOCLONIA FAMILIAR". Su observación se centraba en el estudio de cinco hermanos afectos que presentaban crisis epilépticas, alteraciones psíquicas y mioclonia, cuyo ritmo y amplitud eran irregulares y que aumentaban con la emoción y desaparecían durante el sueño.

En 1.903, LUNBORG vino a apoyar los trabajos de UNVERRICHT; se define sobre la autonomía del "PARAMIOCLONUS MULTIPLEX" y lo diferencia de la llamada "EPILEPSIA MIOCLONICA" en la que observa una evolución en tres fases bien definidas:

- 1ª).- Fase tétano-epiléptica: crisis convulsivas en la segunda infancia y detención del desarrollo psíquico.
- 2ª).- Fase mioclo-epiléptica: al cuadro anterior se sobreañaden mioclonias espontáneas, intermitentes, parcelares y segmentarias, bilaterales y asíncronas...
- 3ª).- Fase terminal: mioclonias y crisis convulsivas muy numerosas, marasmo psicofísico y muerte.

El periodo de evolución es de diez a veinte años.

Todas estas particularidades justifican el nombre de:

"EPILEPSIA MIOCLONICA PROGRESIVA (E.M.P.)"

Unos años después, en 1.911, LAFORA publica el primer exámen anatómo-patológico decisivo de un enfermo afecto de Epilepsia Mioclónica Progresiva y describe las inclusiones que llevan su nombre, en el protoplasma de las células nerviosas y que identificó como "cuerpos amiláceos". Antes de analizar la cuestión de los cuerpos amiláceos intracelulares, conviene resumir la historia clínica y los hallazgos histopatoló-

gicos de este caso:

"se trata de un muchacho de 17 años. Herencia de alcohólicos y epilépticos. Retraso intelectual en la escuela. En 1.908, comenzó a tener ataques epilépticos. En 1.909, se iniciaron las mioclonias en los músculos oculares y labios, extendiéndose luego a los músculos de los miembros y tronco. Más tarde empezó a observar el enfermo disminución de la agudeza visual.... La disminución de la visión fué progresando y también la pérdida de memoria y la inteligencia.

Admitido en abril de 1.910 en el Manicomio Federal de Washington, se observó: hipertonia general, mioclonías constantes y generalizadas,....; doble Babinski, marcado signo de Romberg,... edema papilar doble.... En el orden psíquico, irritabilidad,.... desorientación,...; al final demencia.... Diariamente se observaban uno o más ataques epilépticos. Después de una craniectomía descompresiva, siguió el curso de la enfermedad, presentándose semanas más tarde gran sudoración y marcados trastornos vasomotores, disfagia, emaciación con hipotonía y por fin, estado epiléptico mioclónico que terminó con la muerte".

"En la autopsia no se encontró nada anormal en el cerebro. Las alteraciones encontradas consistieron en la presencia de cuerpos amiláceos en las células de la corteza cerebral y de los núcleos grises centrales,.... y abundando especialmente en la corteza visual.....

Los cuerpos amiláceos intracelulares se colorearon en pardo rojizo con lugol, rojizo con yodo y ácido sulfúrico, púrpura con la hematoxilina de Dielafield, negro con la hematoxilina de Heidenhain, azul verdoso con la toluidina, rojo con el método de Betz, rojizo con el de Unna-Papenheim, parduzco con el método de Ranke para la neuroglia, rojo violeta con el violeta de metilo, verdoso con el pardo de Bismark, rosa con el carmín aluminico, verde con el método de Russell, azulado con el violeta de Genciana y pardo con los métodos argénticos diversos. Todas estas reacciones no dejan duda sobre la naturaleza amilácea de estos cuerpos, dados nuestros actuales conocimientos sobre histoquimia.

Estos cuerpos amiláceos de tamaños distintos, aparecían en número de uno o varios, alojados en el protoplasma de las células nerviosas, ya en el cuerpo o en las prolongaciones protoplásmicas y, a veces, desplazan el núcleo de la célula hacia la periferia ....."

Dos años después, en 1913 STURMER (discípulo de ALZHEIMER), publica un trabajo sobre "Die corpora amylacea des Zentralnervensystems", en el que combate la naturaleza amilácea de las inclusiones descritas por LAFORA. Este mismo año, LAFORA publica un nuevo trabajo sobre la histoquímica de estos cuerpos, insistiendo en la naturaleza amilácea de los mismos y diferenciándolos de unos cuerpos semejantes descubiertos por LEWY en la "PARALISIS AGITANTE". En dicho trabajo incluyó numerosas microfotografías para ratificar los dibujos de su trabajo anterior.

A pesar de todo, el tiempo vino a dar la razón a LAFORA al confirmar otros investigadores la naturaleza amilácea de estos cuerpos, entre los cuales tenemos a BIELSCHOWSKY (1912), WESTPHAL (1919), WESTPHAL-SIOLI (1921), PILOTTI y WEIMANN (1922).

Después de que LAFORA describiera los "cuerpos amiláceos", considerados como específicos de la enfermedad de UNVERRICHT-LUNDBORG, el examen anatómico-patológico de un buen número de casos de Epilepsia Mioclónica Progresiva (típicos desde el punto de vista clínico) no puso en evidencia los corpúsculos que había descrito LAFORA ; esto condujo a numerosos autores y, en particular HARRIMAN y MILLAR en 1.955, a considerar a la Epilepsia Mioclónica Progresiva, no como una enfermedad, sino como a un SINDROME, en el que se podían distinguir dos grupos:

1º).- Las EPILEPSIAS MIOCLONICAS PROGRESIVAS CON INCLUSIONES  
DE LAFORA o ENFERMEDAD DE LAFORA.

2º).- Las Epilepsias Mioclónicas Progresivas sin inclusiones de LAFORA.

Más tarde, otros autores como Van HEYCOP y JAGER (1.963), ROGER y GASTAUT (1.965), DIEBOLD y VOGEL (1.967), JANEWAY y ODOR (1.967), etc, precisan y confirman la originalidad de la ENFERMEDAD DE LAFORA, dentro del SINDROME de las Epilepsias Mioclónicas Progresivas.

Desde 1.911, numerosos estudios histoquímicos y ultraestructurales vienen a precisar el conocimiento de estos cuerpos de LAFORA (c.L.), JANEWAY (1.967), ODOR y Cols , (1.967), clasifican los c.L. en tres grupos distintos: a) Las inclusiones homogéneas; b) Las inclusiones concéntricas, con núcleo central y corteza, y c) Las llamadas inclusiones degeneradas. Otras investigaciones han apoyado esta distinción en varios grupos morfológicos de los c.L., y destacando las de SAKAI (1.970), que los divide en grupos superponibles a los anteriores: a) los pequeños c.L. de 1 a 3 micras de diámetro (polvo), en los que el microscopio electrónico ha mostrado que poseen membrana propia y están diseminados en el sistema nervioso central y, b) los corpúsculos medianos y grandes, cuyo tamaño oscila entre 3 y 30 micras, a los que subdivide en dos grupos: uno de tipo homogéneo y otro que presenta dos capas (una capa periférica de aspecto radial con las mismas afinidades tintoriales que el tipo homogéneo y un núcleo central que se colorea más intensamente); dichos corpúsculos son intracitoplasmáticos, los bordes y el volumen neuronal no están modificados, pero el núcleo está rechazado hacia



la periferia al igual que los corpúsculos de NISSL y los demás elementos celulares; su número en la célula es variable, frecuentemente son únicos, pero pueden ser múltiples, llegando a 5 o 6 por neurona.

Los diferentes tipos de corpúsculos descritos al microscopio óptico (M.O.), son reencontrados al microscopio electrónico. Para gran número de autores, en particular para Van HOFF (1.967), TOGA (1.968), HOLLAND y cols (1.970) y VANDERHAEGHEN (1.971), los cuerpos de Lafora no poseen membrana propia; sin embargo, para otros, entre ellos JANEWAY (1.967), ODOR, cols (1.967), y RAMON Y CAJAL y cols. (1.974), hasta las inclusiones más pequeñas poseen su propia membrana. Todos estos cuerpos de inclusión son PAS + y presentan al microscopio electrónico la misma estructura fundamental, o sea, un material de aspecto fibrilar característico, más o menos radial, que parece formado por gránulos finos y densos (SCHWARZ e YANOFF 1.965; SEITELBERGER 1.968; VANDER HAEGHEN 1.971; SAENZ y Cols. 1.974).

Algunos trabajos como los de ODOR (1.967) y TOGA (1.968), discuten la morfología de los cuerpos de LAFORA y los comparan a otras estructuras patológicas conocidas de aspecto fibrilar, tales como los cuerpos de LEWY, las placas seniles, los depósitos amiloideos viscerales, etc, pero para dichos autores la analogía no es más que superficial, teniendo en cuenta las diferencias histoquímicas constatadas.

En cuanto a la constitución histoquímica de estos corpúsculos, todavía se plantean problemas. Si bien es cierto, que las inclusiones de LAFORA, bajo sus diversas

formas, son PAS + , o sea, que pueden ser: Polisacáridos (glucógeno), Mucopolisacáridos, Mucoproteínas y Glicoproteínas, en las investigaciones actuales y sobre todo en la interpretación de los hechos hay numerosas controversias:

Estudios histoquímicos recientes (SAKAI , 1.970), llegan a la conclusión que los constituyentes principales de los depósitos anormales parecen ser polímeros de la glucosa similar a la que se observa en la glucogenosis tipo IV. Esta interpretación apoyaría los trabajos de EDGAR (1.963) de Van HEYCOP (1.965) YOKOI y Cols. (1.968) para quienes esta enfermedad es una tesarismosis con un transtorno metabólico del glucógeno. Sin embargo, para Van HOFF (1.967), los corpúsculos no contienen glucógeno y no encuentra ninguna razón para asociar la enfermedad a una glucogenosis. Por otra parte para COLLINS (1.968) y GOUTTIÈRES (1.968) los mucopolisacáridos son su principal constituyente. Finalmente, otros autores como SCHWARZ e YANOFF (1.965), JANeway (1.967) y ROGER y GASTAUT (1.967) son menos categóricos y constatan una cierta similitud sobre el plano histoquímico entre corteza y polvo, que parecen estar constituidos por polisacáridos ácidos, pero observan también la presencia de algunos gránulos que son de naturaleza glicogénica..... Nosotros no podemos aportar ningún elemento a esta discusión, ya que sobrepasa el objeto de este trabajo, por lo que esperamos que el ultramicroscopio y la histoquímica permitan llegar al conocimiento de esta enfermedad con inclusiones.

Un paso muy importante hacia el conocimiento de la significación de estos depósi-

tos patológicos, fueron los trabajos de HARRIMAN y MILLAR (1.955), en los que demuestran la presencia de un material basófilo en las fibras miocárdicas de iguales características que los cuerpos de LAFORA, en un sujeto que había presentado un cuadro de Epilepsia Mioclónica Progresiva, con "cuerpos amiláceos" en el sistema nervioso central. Dichos depósitos miocárdicos, tendrían para SAKAI (1.970), una doble estructura (periférica y central) claramente diferenciada por sistemas de coloración. Se ha observado igualmente la presencia de un material idéntico en las células hepáticas, sobre todo en las periportales, que pertenecen al grupo de los polisacáridos ácidos. Depósitos de características similares han sido descubiertos por SCHWARZ e YANOFF (1.965) en la musculatura estriada y en la retina de enfermos afectados de E.M.P.L., en donde dichos corpúsculos eran muy numerosos y generalmente intracelulares. Otros autores han encontrado la presencia de dichos "cuerpos amiláceos" en los distintos órganos (corazón, hígado, músculo estriado, intestino,..... etc). SMAGIN (1.959), SEITELBERGER (1961), AIZENSTEIN (1.962), EDGAR (1.963), ROGER y GASTAUT (1.965), ANRAKU (1.966), RIEHL (1.967), JANEWAY (1.967), COLLINS (1.968), RALLO (1.968), SAKAI (1.970), RAMON Y CAJAL (1.974).... etc.

Los problemas que plantea la significación de estos corpúsculos todavía no están resueltos, pero ya LAFORA en 1.924, había trazado las líneas de investigación actuales sugiriendo un trastorno de origen metabólico:

".... los cuerpos amiláceos pueden formarse en el interior de las células nerviosas, ya sea como un producto metabólico o como un proceso de-sintegrativo. Estos corpúsculos no parecen alterar profundamente la vida de la célula nerviosa, pues en muchas se conservan los demás elementos de la célula, tales como las neurofibrillas y los corpúsculos de NISSL.... La neuroglia no actúa muy activamente respecto a estos productos, dado que se observan pocas manifestaciones de neuronofagia y proliferación neuró-glica pericelular..... Los cuerpos intraneuronales amiláceos pueden apa-recer difusamente por el sistema nervioso central..... Entonces es muy probable que los cuerpos amiláceos sean simplemente productos de un trans-torno metabólico..... ".

Los importantes descubrimientos de HARRIMAN y MILLAR en 1.955, relanzaron las investigaciones hacia el camino de un trastorno metabólico hidrocarbonado intrace-lular, de origen genético:

".... el material de depósito encontrado en los órganos de estos enfermos, pertenecen al grupo de los polisacáridos ácidos.... Esto, hace pensar que son debidos a un trastorno del metabolismo intracelular de los hidratos de carbono.....".

Sin embargo LOPEZ AYDILLO y cols. (1.965), se plantean una serie de cuestiones:

¿Se trata de productos inespecíficos? o, por el contrario como creía LAFORA  
¿Se trata de indicadores de un trastorno metabólico?. Por otra parte, JANEWAY y  
cols (1.967) ante la inconstancia de los resultados en cuanto a los trastornos metabó-  
licos del glucógeno en estos enfermos, piensan que los cuerpos de LAFORA son quizás  
epifenómenos de una causa indeterminada, reaccional a una anomalía metabólica, más  
que un verdadero soporte de la enfermedad. Otros autores, entre ellos Van BOGAERT  
(1.968), se preguntan si, ¿se trata de productos simplemente degenerativos, en relación  
con las manifestaciones epilépticas?. Sin embargo para LAFORA (1.924), resulta indu-  
dable que los cuerpos amiláceos intracelulares no son el resultado de la fatiga o agota-  
miento por las contracciones mioclónicas, ya que aparecen en casos sin tales contraccio-  
nes mioclónicas, y que en estos síndromes hiperkinéticos no se comprueban. De todas  
maneras, la especificidad de los cuerpos de LAFORA, es reconocida por la mayoría de  
autores que piensan que la enfermedad de LAFORA es una entidad anatomo-clínica bien  
definida por su carácter genético.

Otro hecho a tener en cuenta es la distribución de esta alteración en el sistema  
nervioso central. La topografía y repartición de los cuerpos amiláceos, ha sido estudia-  
da por varios autores: LAFORA (1.911), WESTPHAL (1.919), AJURIAGUERRA (1.954),  
SEITELBERGER (1.964), Van BOGAERT (1.968), PEIFFER (1.967).... etc, y consta-  
tan que dichos corpúsculos aparecían difusamente en el cerebro, núcleos de la base, bul-  
bo y médula pero a pesar de que esta alteración aparecía distribuida de forma difusa por

todo el sistema nervioso central, se observaban regiones en que era más abundante, por ejemplo en la corteza visual, en el tálamo, en los núcleos del pedúnculo cerebral.... En los diversos casos publicados se observan pequeñas diferencias en la localización y densidad de las lesiones, aunque podemos encontrar los corpúsculos de LAFORA en todas las estructuras.

Finalmente, hay que considerar el difícil problema que se plantea de la posible relación entre la localización de los cuerpos amiláceos intracelulares y la sintomatología. LAFORA en 1.924, considera que:

"..... los diversos casos conteniendo cuerpos amiláceos intraprotoplasmáticos en las células nerviosas que han sido estudiado hasta ahora, presentaban una localización distinta de esta lesión, pudiendo aceptar la posibilidad de que el síndrome mioclónico dependa de una determinada localización de esta lesión.....

..... WESTPHAL y SIOLI (1.920), analizan el aspecto localizadorio de la cuestión, considerando que "las alteraciones peculiares de los núcleos grises, desde el núcleo dentado hasta el tálamo óptico, son en el caso de LAFORA, los fundamentos anatómicos probables de la mioclonia....

..... en la larga serie de experiencias fisiológicas, llevadas a cabo

por nosotros en gatos, sobre la producción de síndromes hiperkinéticos por lesiones en las vías estrio-rubro-cerebelosas, hemos observado en muchos casos contracciones mioclónicas rítmicas.... especialmente en las lesiones que afectaban a los pedúnculos cerebelosos superiores o a los núcleos rojos...  
.... parece poderse deducir como probable, que el síndrome mioclónico, se produce por alteraciones en las vías cerebelo-rubro-estriadas, lo mismo si aquellas son de una naturaleza o de otra y, que los cuerpos amiláceos intracelulares sólo determinan el síndrome mioclónico cuando se localizan en este sistema.....".

Así, apoyándose en esta teoría topográfica, LAFORA observa que las ligeras diferencias sintomáticas, en particular la amaurosis en el caso de uno de sus enfermos, podrían explicarse justamente por la exageración de las lesiones a nivel de la corteza calcarina. También en esta línea, SCHWARZ e YANOFF (1.965) piensan que la ceguera de uno de sus enfermos, está producida por lesiones parecidas en las áreas calcarinas y en la retina. Otros autores, en particular Van BOGAERT (1.968), consideran también que las alteraciones de los núcleos grises, desde el núcleo dentado hasta el tálamo óptico, son los fundamentos anatómicos probables de las mioclonias.

En las figuras A, B y C (pags. 16 y 17) tenemos unas imágenes que corresponden a corteza cerebral de un sujeto joven de 17 años con epilepsia mioclónica progresiva con inclusión de LAFORA. Las neuronas aparecen hinchadas con grandes cuerpos de inclusión en el citoplasma desplazando los núcleos a la perifería. Los cuerpos de inclusión presentan una zona central oscura por la basofilia y un estrato periférico de disposición radial.



Fig. A

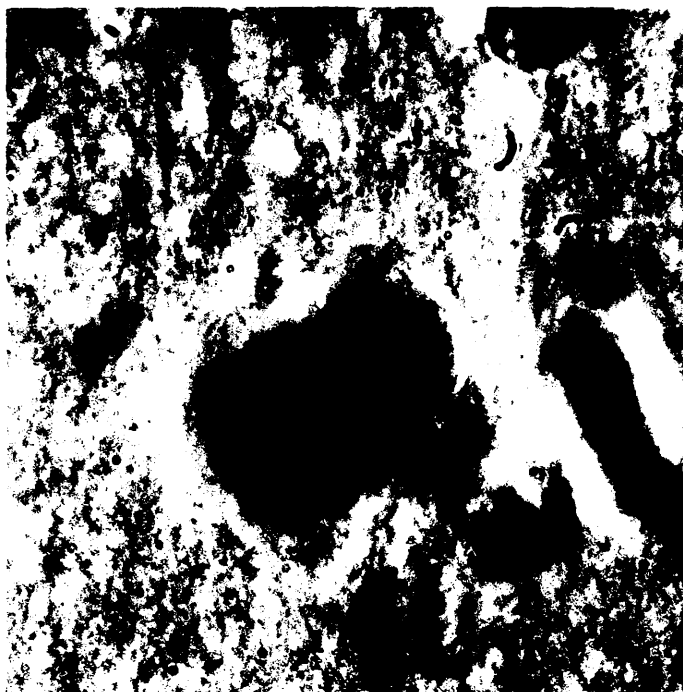


Fig. B.

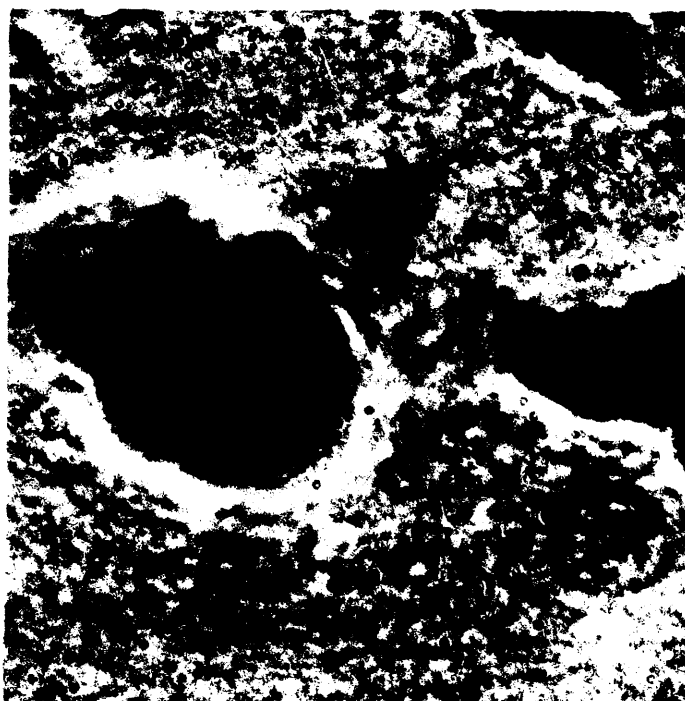


Fig. C.



### DEFINICION NOSOLOGICA

Bajo el término de EPILEPSIA MIOCLONICA PROGRESIVA (E.M.P.), se comprenden afecciones que se caracterizan por la triada siguiente:

- Epilepsia
- Mioclonias
- Transtornos psíquicos

Siguiendo los diferentes parámetros actualmente conocidos, de origen genético, bioquímico y evolutivo, se pueden distinguir dos grupos:

1º).- La E.M.P. con inclusiones de LAFORA (E.M.P.L.), que además de la triada definida arriba, se caracteriza por:

- Una transmisión hereditaria de tipo autosómico recesivo.
- Una evolución rápida y fatal (algunos años).
- La presencia de numerosos cuerpos de inclusión de LAFORA en el sistema nervioso central y, en algunas ocasiones en otros órganos: hígado, músculos, retina, corazón, etc (Harriman y Millar 1.955; Schwarz e Yanoff 1.965; Janeway 1.967; Odor y cols. 1.967; Rallo 1.968; Sakai 1.970; Ramón y Cajal y cols. 1.974, etc).

2º).- La E.M.P. sin inclusiones de LAFORA que comprende afecciones diversas, teniendo en común la triada sintomática y la ausencia de cuerpos de LAFORA (Noveletto 1.958).

- a) Una forma de E.M.P. que se caracteriza por una transmisión hereditaria de tipo autosómico dominante y una larga evolución (muchos años): es la variedad tipo HARTUNG (Castaigne 1.967).
- b) Una forma de E.M.P. llamada "degenerativa" porque en el estudio anatómo-patológico no se encuentran los cuerpos de inclusión de Lafora pero si hay lesiones degenerativas, no específicas, que afectan preferencialmente el sistema olivo-dentado; en ocasiones se asocian con degeneraciones variables: mesencefálicas, espinales o cerebelosas, haciendo difícil el diagnóstico con la disinergia cerebelosa mioclónica (D.C.M.) con epilepsia. Esta forma tiene una evolución clínica mucho más larga que la enfermedad de Lafora. (Van BOGAERT 1.929, DIMITRI 1.932, YAKOVLEV 1.942, Van BOGAERT 1.949, CORDIER 1.949, MORGENTHALER 1.952, HENNEAUX 1.958, YOKOI y Cds, 1.965, FRANCK y REZNICK 1.967, GOUTTIERES 1.968, DAM y MOLLER 1.968, HALTIA y cols. 1.969, MATTHEWS y cols. 1.969, y ARPA y cols, 1.975
- El sustrato metabólico de esta entidad es también desconocido.

DASTUR (1.966) y KLEIN (1.968) describen dos casos de E.M.P. difíciles de clasificar; en el primer caso se objetivaron unas inclusiones atípicas que el autor consideró como una manifestación tardía de la enfermedad y propone el término de "tipo adulto". En el segundo caso (KLEIN 1.968) hay una ausencia de los corpúsculos clásicos de Lafora sin embargo la distribución de los mucopolisacaridos corresponde a la que se encuentra

en la Enfermedad de Lafora y propone para este caso el término de forma "acorpuscular". Estos dos casos podrían representar los lazos de unión entre la enfermedad de Lafora y la forma degenerativa más conocida como de UNVERRICHT-LUNDBORG.

- c) Finalmente las diferentes formas de E.M.P. que pertenecen al grupo de las neurólipidos (WATSON y DENNY-BROWN 1953, MARCHAND y cols. 1956, CARELS 1960, EDGAR 1963, HARPER 1968, MOZICONACCI y ATTAL 1968, SUSUKI 1970, ERES y cols 1974 y TASSINARI y cols, 1976).

Desde el segundo simposium sobre las Lipidosis Cerebrales, celebrado en Coimbra en 1968 (ESCOURELLE y POIRIER 1968) ha sido adoptada una nueva clasificación que permite aislar algunas entidades bien definidas por la naturaleza del lípido almacenado:

- 1) Grupo en el que hay un acúmulo de lípidos identificados : GANGLIOSIDOSIS

GM<sub>1</sub>: Gangliosidosis generalizada de O'BRIAN, Lipidosis neurovisceral de LANDING y Lipidosis infantil de GONATAS  
(déficit de B-galactosidasa).

GM<sub>2</sub>: gangliosidosis, Enfermedad de TAY-SACHS

Formas: infantil, infantil tardía y juvenil

(déficit de exosaminosidasa A o A y B)

LEUCODISTROFIA METACROMATICA : Sulfatidosis

Formas : infantil tardía, juvenil y del adulto

(déficit hereditario de arilsulfatasa)

LEUCODISTROFIA DE CELULAS GLOBOIDES: Enfermedad de KRABBE

Esclerosis cerebral difusa

(déficit de galactocerebrosido-galactosidasa).

ENFERMEDAD DE FABRY: Angioqueratoma corporis diffusum.

(déficit de ceramidatrihexosidasa)

ENFERMEDAD DE NEUMANN-PICK: déficit de esfingomielinasa

ENFERMEDAD DE GAUCHER : déficit de B-glucosidasa

ENFERMEDAD DE WOLMAN : déficit de Lipasa ácida intralisosómica

MUCOPOLISACARIDOSIS

2) Grupo con acúmulo de lípidos no identificados bioquímicamente:

CEROIDO-LIPOFUSCINOSIS - Forma infantil precoz

(Enf. de SANTAVUORI-HAGBERG)

- Forma infantil tardía

(Enf. de SPIELMEYER-VOGT)

- Forma del adulto

(Enf. de KUFS)

Estos casos han sido agrupados bajo el nombre de enfermedad de BATTEN; La edad de comienzo es variable y anatómicamente se caracterizan por una pérdida neuronal y el acúmulo de pigmento lipofuscina en las neuronas restantes.

Una vez admitida la individualidad de la Enfermedad de Lafora, es necesario intentar situarla dentro de otras entidades que se expresan clínicamente de forma idéntica para poder esbozar el diagnóstico diferencial.

### CLASIFICACION DE LOS SINDROMES MIOCLONICOS

#### I).- SINDROME CON MIOCLONIAS ESPONTANEAS :

##### 1º) Con mioclonias (espontáneas) intermitentes:

##### a.- Con mioclonias(espontáneas intermitentes) BILATERALES :

a') con mioclonias Masivas Bilaterales y Síncronas: "sacudidas mioclónicas".

i) de breve duración : - epilepsia generalizada 1ª con mioclonias.  
- intoxicaciones exo o endógenas epileptógenas.  
- otras etiologías.

ii) de larga duración : encefalopatía mioclónica infantil con hiparritmia.

a'') con mioclonias Parcelares y Segmentarias, Bilaterales y Asíncronas: "mioclonias esporádicas".

i) asociadas a crisis epilépticas : - La enfermedad de LAFORA  
- la forma infantil tardía y la forma juvenil de la idiocia amaurótica.  
- los síndromes de Unverricht - Lundborg.

ii) no asociadas a crisis epilépticas :

- encefalop. mioclónica del bebé, de Kinsbourne  
- paramioclonus multiplex de Friedreich

b.- Con mioclonias (espontáneas intermitentes) UNILATERALES : "mioclonias localizadas" :

- La epilepsia parcial continua
- Los síndromes mioclónicos de origen espinal

2º) Con mioclonias (espontáneas) permanentes rítmicas :

a.- Con mioclonias (espontáneas rítmicas) BILATERALES :

- a') con mioclonias parcelares o segmentarias bilaterales de frecuencia rápida : "mioclonias rítmicas bulbo-protuberanciales".
- a'') con mioclonias masivas bilaterales, de frecuencia lenta.

b.- Con mioclonias (espontáneas rítmicas) UNILATERALES :

- a') con mioclonias parcelares o segmentarias unilaterales o frecuencia rápida.
- a'') con mioclonias masivas unilaterales, de frecuencia lenta.

## II).- SINDROMES CON MIOCLONIAS PROVOCADAS

1º) Con mioclonias masivas bilaterales provocadas por la luz o el ruido.

2º) Con mioclonias parcelares y segmentarias provocadas por la actividad muscular:  
"mioclonias de acción".

- situación nosológica del síndrome de Ramsay-Hunt.



OBJETO DE LA TESIS :

El objetivo del presente trabajo es triple:

- I) Por una parte intentaremos precisar y confirmar la existencia de un cuadro clínico bien caracterizado , el cual debería permitir al clínico sospechar el diagnóstico de Epilepsia Mioclónica Progresiva con cuerpos de inclusión de LAFORA (E.M.P.L.)
- II) Por otra parte se estudian datos electroencefalográficos (de vigilia y sueño) y poligráficos, con la finalidad de dilucidar si presentan rasgos suficientemente homogéneos que caractericen y definan las Epilepsias Mioclónicas Progresivas con cuerpos de inclusión de Lafora y nos permitan hacer el diagnóstico diferencial con otros síndromes mioclónicos:
  - Epilepsia generalizada primaria
  - Disinergia cerebelosa mioclónica con epilepsia (Síndrome de RAMSAY-HUNT)
  - Epilepsias mioclonicas progresivas sin cuerpos de inclusión de LAFORA.
- III) Finalmente dado que no existen en la Literatura documentos gráficos de los episodios críticos (crisis convulsivas) que presentan estos pacientes y que son uno de los elementos que definen la triada sintomática de la enfermedad, pretendemos estudiar las crisis, registradas poligráficamente lo que nos permitirá definirlas desde el punto de vista electroclínico.

M A T E R I A L

Y

M E T O D O S

MATERIAL Y METODOS :

- A) Observaciones personales : Pacientes estudiados y documentación electroencefalográfica y poligráfica.
- B) Equipo utilizado : material para realizar los estudios electroencefalográficos y poligráficos.
- C) Técnicas de estudio : Historias clínicas, técnica para los registros electroencefalográficos y poligráficos y métodos estadísticos.

A) OBSERVACIONES PERSONALES :

Pacientes estudiados y documentación electroencefalográfica  
y poligráfica.

Nuestros estudios se basan sobre dieciocho observaciones de EPILEPSIA MIOCLONICA PROGRESIVA CON CUERPOS DE INCLUSION DE LAFORA.

En catorce casos se ha demostrado la presencia de cuerpos de inclusion de LAFORA con doce biopsias cerebrales y dos autopsias (ver cuadro I). Los otros cuatro casos, son hermanos o hermanas de nuestras observaciones, en los que la analogía de la historia clínica, nos permite pensar que ellos también presentaban una E.M. P.L.

En 14 casos, poseemos la historia clínica desde el comienzo hasta el final de la enfermedad :

- 8 casos han sido hospitalizados en el "Centre Saint Paul" (Marsella)
- 2 casos en el "Centre Hopitalier Universitaire de La Timone" (Marsella)
- 4 casos en el Hospital Clínico de San Carlos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense (Madrid).

Estos pacientes han estado hospitalizados durante un tiempo medio de 11 meses (tiempos extremos de 1 mes y dos años).

Los documentos EEG y poligráficos conciernen a los catorce casos hospitalizados en el Centre Saint Paul o en el C.H.U. de La Timone o en el Hospital Clínico de San Carlos. Los enfermos han sido controlados desde el punto de vista EEG por un periodo medio de 3 años y cuatro meses , y se han estudiado un total de 283 registros que

se reparten así :

- Veintidós registros poligráficos de SUEÑO espontáneo nocturno completo han sido realizados en doce sujetos (entre los dos y cinco años después del comienzo de la enfermedad).
- Cuatro registros poligráficos de SUEÑO espontáneo diurno (Siesta) han sido realizados en tres sujetos.
- Trece registros poligráficos para estudiar el efecto de algunas benzodiazepinas (diazepam y clonazepam).
- Treinta y ocho CRISIS EPILEPTICAS han podido ser registradas con poligrafía :

A- Espontáneas : veintiocho

B- Provocadas : Diez - 1 con la Hiperventilación

- 4 con la Estimulación Luminosa Intermitente

- 5 con inyección intravenosa de Cardiazol.

Por el interés que presenta la Enfermedad de LAFORA desde el punto de vista hereditario se han realizado estudios electroencefalográficos en algunos familiares de nuestros pacientes :

- En 14 colaterales (hermanos o hermanos sanos)
- En 4 ascendientes directos (padres).

Para poder hacer el DIAGNOSTICO DIFERENCIAL (D.D.) con otras enfermedades mioclónicas, han sido utilizados numerosos documentos EEG y resultados de la Literatura :

1º) Para el diagnóstico diferencial con la epilepsia generalizada primaria :

- 60 registros EEG de rutina y 10 estudios poligráficos de sueño espontáneo nocturno completos, realizados en 17 casos.
- Resultados de la Literatura (Gastaut).

2º) Para el diagnóstico diferencial con la DISINERGIA CEREBELOS MIOCLONICA (D.C.M.) o síndrome de Ramsay-Hunt :

- 140 registros EEG de rutina y 30 registros poligráficos en 22 casos diagnosticados.
- 28 registros poligráficos de sueño espontáneo nocturno completos, realizados en 16 pacientes. (Parte de este material ya fué objeto de una publicación, por TASSINARI y Cols. 1.974).
- Algunos datos de la Literatura.

3º) Para el diagnóstico diferencial con otras epilepsias mioclónicas progresivas sin cuerpos de inclusión de LAFORA :

- 7 casos diagnosticados de E.M.P. sin cuerpos de inclusión de Lafora.

- 15 electroencefalogramas de rutina.
- 2 estudios poligráficos de sueño espontáneo nocturno completos, realizados en dos hermanos afectos, a los 3 y 5 años de evolución respectivamente.



CUADRO I : En este cuadro resumimos el número de estudios anatomopatológicos (biópsicos o necrópsicos) realizados en 14 pacientes. En todos los casos se demostró la presencia de cuerpos de inclusión de LAFORA en el sistema nervioso central; sin embargo en otros órganos como hígado, músculo estriado, riñón y corazón, sólo se demostró en algunas ocasiones la presencia de dichas inclusiones.

# ESTUDIOS BIOPSICOS O NECROPSICOS

|    |         | SNC | HIGADO | MUSCULO<br>ESTRIADO | RIÑON | CORAZON |
|----|---------|-----|--------|---------------------|-------|---------|
| 1  | FAL..N  | +   |        |                     |       |         |
| 2  | GRAS..G | +   | +      | +                   | +     |         |
| 3  | HAH..M  | +   |        |                     |       |         |
| 4  | HAH..P  | +   |        |                     |       |         |
| 5  | LAUR..P | +   |        |                     |       |         |
| 6  | RAN..A  | +   |        |                     |       |         |
| 7  | SA..MA  | +   |        |                     |       |         |
| 8  | CON..F  | +   | -      | -                   |       |         |
| 9  | CON..M  | +   | -      | -                   |       |         |
| 10 | PAJ..JL | +   | +      | -                   |       |         |
| 11 | FORV..C | +   |        |                     |       | +       |
| 12 | OUL..M  | +   |        |                     |       |         |
| 13 | MART.JM | +   |        |                     |       |         |
| 14 | MART.C  | +   |        |                     |       |         |
|    |         | 14  | 4      | 4                   | 1     | 1       |

B) . MATERIAL UTILIZADO PARA REALIZAR LOS ESTUDIOS  
ELECTROENCEFALOGRAFICOS Y POLIGRAFICOS.

- Aparatos de registro
- Aparatos estimuladores
- Electrodo para registro EEG
- Sistemas para las técnicas poligráficas

### APARATOS DE REGISTRO

Todos los registros electroencefalográficos, poligráficos y los estudios de sueño, se han realizado con electroencefalógrafos ALVAR del tipo REEGA-XVI Duplex, enteramente transistorizados y del tipo REEGA-XIV.

Muchos registros han sido grabados en cinta magnetica (Ampex SR 1300 14 vias FM) y analizados, ya sea sobre el Mingograph ELEMA o sobre el osciloscopio (TEKTRONIK 565 y 564).

Se ha utilizado también un sistema de magnetoscopio (Philips Corp., Amsterdam) con monitor de televisión, para poder hacer un análisis detallado de todos los tipos de crisis, ya que proporciona un documento permanente que permite volver a revivir los episodios críticos cuantas veces se quiera y puede registrar síntomas que pasan inadvertidos para el observador o con los métodos poligráficos.

### APARATOS DE ESTIMULACION

Para la estimulación luminosa intermitente, se han utilizado estroboscopios "VARECLAT" y "SONECLAT" (foto-fono estimulador) que proporcionan destellos de luz blanca simples, de intensidad variable, pero de duración constante y breve (de unos 20 microsegundos) a una frecuencia regulable entre 1 y 50 destellos por segundo.

Para la estimulación auditiva el "SONECLAT", proporciona frecuencias regulables entre 50 y 5.000 Hz con regulación del volumen sonoro. La estimulación puede ser continua o por trenes regulables de sonidos modulados.

### ELECTRODOS PARA LOS REGISTROS ELECTROENCEFALOGRAFICOS

Para la recogida de la actividad bioeléctrica cerebral, hemos utilizado varios tipos de electrodos según la exploración a realizar:

- 1º).- Para la electroencefalografía de rutina, utilizamos electrodos de tipo "Grey-Walter" (electrodos "tampón", formados por un soporte de plástico con un vástago de plata que termina en una torunda embebida en una solución salina hipertónica), que se mantiene en el cuero cabelludo por medio de un casco de cintas de goma.
- 2º).- Para los estudios poligráficos y los de sueño, se han utilizado electrodos que son fijados directamente sobre el cuero cabelludo por medio de colodión. Dichos electrodos llamados de "cúpula", constan de una pequeña cápsula de plata que se rellena de pasta conductora, antes de ser colocados.

## SISTEMAS DE REGISTRO PARA LAS TECNICAS POLIGRAFICAS

Los exámenes poligráficos comportan el registro de varios músculos por electromiografía de superficie y diferentes parámetros vegetativos (electrocardiograma, pneumograma, electrodermograma , oculograma, etc..), para lo cual se han utilizado dispositivos diversos:

a).- Electromiograma (electromiografía superficial), se han utilizado electrodos de "cúpula", fijados con una cinta adhesiva.

b).- Electrocardiograma:

En los registros de rutina, se utilizan los electrodos de cardiografía, de plata rectangulares que se colocan en la muñeca, fijados con cintas de goma.

En los registros poligráficos, se utilizan los electrodos de "cúpula", que se fijan con cinta adhesiva.

c).- Oculograma: Se utilizan electrodos de "cápsula" o "cúpula", fijados con cinta adhesiva.

d).- Pneumograma: Se han utilizado dos tipos de métodos para el registro de la respiración.

1º.- Transductores torácicos (Volucap), colocados como un cinturón alrededor del pecho y fijado mediante una cinta adhesiva. (Resp. Torácica)

2º.- Pares termoeléctricos colocados en la nariz o en una mascarilla de plástico que cubre la boca y las fosas nasales. (Resp. nasal y bucal).

e).- Electrodermograma: Electrodos de zinc o de estaño, de unos 2 cms de diámetro.

### C) TECNICAS DE ESTUDIO

- Historias clínicas
- Técnica para registros electroencefalográficos y poligráficos
- Métodos estadísticos



## I) HISTORIAS CLINICAS

- Datos de identificación personal
- Antecedentes familiares : antecedentes hereditarios (arbol genealógico)  
y colaterales.
- Antecedentes personales : fisiológicos y patológicos
- Historia de la enfermedad actual :

CRISIS - Fecha de comienzo, evolución y tratamiento

|                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| Semiología clínica | fenómenos precríticos  |
|                    | fenómenos críticos     |
|                    | fenómenos postcríticos |

Síntomas y signos intercríticos

TRANSTORNOS PSIQUICOS : comienzo, evolución

MIOCLONIAS : comienzo, evolución

Tratamientos: medicaciones y efectos

- Exploración general, neurológica y psiquiátrica
- Pruebas complementarias:
  - exámenes biológicos (análisis de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo)
  - estudios radiológicos (Rx de cráneo, pneumoencefalografía, tomografía axial computarizada, etc).
  - estudios neuroftalmológicos (fondo de ojo, electroretinograma, potencial evocado visual, etc).

-estudios electroencefalográficos y poligráficos de vigilia y sueño.

-estudios anatomopatológicos : biopsia cerebral o necropsia

## II).- TECNICAS PARA LOS REGISTROS ELECTROENCEFALOGRAFICOS Y POLIGRAFICOS.

### DISPOSICION DE ELECTRODOS

Para la electroencefalografía propiamente dicha, o sea, la electroencefalografía superficial, hemos utilizado generalmente 19 electrodos dispuestos de forma epicraneal precisa (según el sistema 10-20 de Jasper) y la designación de los electrodos que corresponde a las posiciones de acuerdo con la terminología adoptada por la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica en 1.958.

### MONTAJES

Montajes Bipolares:

- Longitudinal (superior e inferior)
- Transverso (anterior, medio y posterior)
- Standar H
- Standar O (larga distancia)

Montajes Monopolares:

- Referencial a la oreja
- Referencial a la referencia media del aparato (referencia media de Wilson)

La denominación de los electrodos :

- Electrodos de la línea media : Fm, Frontal medio (Fo o Fz)

Cm, Central medio o vertex (Co o Cz)

Pm, Parietal medio (Po o Pz)

- Electrodos de la línea superior : Fp, Polo Frontal (Fp1, Fp2)

Fs, Frontal superior (F3, F4)

C, Central (C3, C4)

P, Parietal (P1, P2)

O, Occipital (O1, O2)

- Electrodos de la línea inferior : Fi, Frontal inferior (F7, F8)

Tm, Temporal medio (T3, T4)

Tp, Temporal posterior (T5, T6)

(Los electrodos que tienen una numeración impar, corresponden al hemisferio izquierdo y los de numeración par al hemisferio derecho).

### REALIZACION DEL REGISTRO EEG DE RUTINA

La exploración se efectúa con el paciente sentado en una butaca o encamado, en condiciones de reposo psico-físico con los ojos cerrados y consta de tres partes:

1ª).- Registro del trazado EEG de reposo: se efectuan varios montajes

- Un montaje longitudinal superior e inferior
- Un montaje transversal anterior, medio y posterior
- Uno o dos montajes referenciales.

La duración del registro para cada montaje, es de unos tres minutos y durante los cuales se explora sistemáticamente la reactividad de la electrogénesis de fondo con la apertura y cierre de párpados.

2ª).- Hiperventilación: Se le pide al paciente examinado, que respire lo más ampliamente posible, insistiendo sobre todo en la espiración, durante unos tres, cuatro o cinco minutos, después de los cuales, el sujeto reemprende su respiración normal.

En ocasiones, se hace repetir la prueba.

3ª).- Estimulación Luminosa Intermitente: La lámpara del estroboscopio, es situada a 15 cm. de los ojos del sujeto. El paciente mantiene los ojos cerrados y es sometido a destellos de intensidad constante. Durante la E.L.I. hay un canal del electroencefalógrafo que registra los destellos luminosos gracias a una célula fotoeléctrica.

La E.L.I. se ha practicado de la siguiente forma:

- Primero de manera continua, durante un minuto el campo visual del paciente recibe destellos a una frecuencia creciente progresiva de 1 a 25 destellos por segundo (esta estimulación se repite dos o tres veces con un intervalo de unos treinta segundos).
- Después se hace la estimulación a frecuencias fijas (de 3, 5, 8, 12, 15, 16 destellos por segundo) en períodos de unos diez segundos, con un intervalo de veinte segundos.

Al enfermo se le hace abrir los ojos entre dos salvas de destellos.

La duración total del registro es, alrededor de 30 minutos.

#### METODOS PARA LOS REGISTROS POLIGRAFICOS

Es de gran utilidad registrar junto al electroencefalograma, en la misma gráfica, diversos fenómenos motores y vegetativos, para poner de manifiesto secuencias temporales y correlaciones entre diversos hechos biológicos:

- 1º.- Para estudiar la correlación de puntas y mioclonias.
- 2º.- Para el estudio de los episodios críticos (crisis).
- 3º).- Para valorar el efecto de algunas drogas (Diazepan y Clonacepan i.v.) sobre la actividad bioeléctrica cerebral y sobre las mioclonias.

4º.- Para las activaciones físicas y farmacológicas.

Los datos que se han registrado son:

- a) Electromiograma: Los pares de electrodos se alinean sobre los músculos a explorar, siguiendo la dirección de sus fibras. Utilizando muchos pares de electrodos para estudiar la distribución topográfica de los fenómenos motores, hemos registrado la actividad muscular en su extensión y bilateralidad, estudiando su simetría o sincronismo entre los dos hemicuerpos. En ocasiones hemos registrado también de forma simultánea, los músculos agonistas y antagonistas para estudiar la inhibición recíproca.
- b) Electrocardiograma: Los electrodos se colocan en la región precordial, encima de la segunda costilla; previamente se pone pasta conductora y se fija con una cinta adhesiva. De esta forma, controlamos la frecuencia cardíaca, las arritmias y las anomalías importantes del complejo PQRST.
- c) Oculograma: Para registrar los movimientos oculares horizontales, se colocan los electrodos 1 cm por fuera y por debajo del ángulo externo del ojo. Para registrar los movimientos verticales, se coloca un electrodo 1 cm por debajo del párpado inferior y otro en la región globular, alrededor del ojo. Dichos movimientos oculares se han registrado en todos los estudios de sueño.

- d) Pneumograma: Se han utilizado transductores torácico (Resp. torácica) y pares termoelectrónicos (Resp. nasal y bucal). Al utilizar el circuito de EEG, se requiere los filtros al máximo y una constante de tiempo larga y la curva resultante es útil para el estudio de la frecuencia respiratoria.
- e) Electrodermograma: Representa el índice valioso de las funciones vegetativas. El aumento de perspiración puede registrarse como un aumento local de potencial. Se utilizan dos electrodos unidos a la piel mediante pasta conductora, un electrodo se sitúa en una región cutánea rica en glándulas sudoríparas (palma de la mano) y otro en una región relativamente inactiva (dorso de la mano).

#### REGISTROS POLIGRAFICOS DE SUEÑO ESPONTANEO DIURNO Y NOCTURNO

A) Los estudios de sueño nocturno constan de registros de 8 a 10 horas de duración.

Las técnicas poligráficas utilizadas, ya han sido descritas previamente. Incluyendo obligatoriamente un oculograma horizontal, un electrocardiograma, varios electromiogramas superficiales; a menudo se han añadido un neumograma y electrodermograma.

Se ha estudiado la organización y evolución cíclica del sueño y, el comportamiento de las anomalías intercríticas en las diferentes fases del mismo.

B) Los estudios de sueño espontáneo diurno (siestas), se han efectuado en idénticas condiciones técnicas que los anteriores, pero siempre después de una privación parcial de sueño la noche anterior.

La duración de esta exploración, oscila entre 3 y 5 horas.

#### ACTIVACIONES FARMACOLOGICAS

##### Activación foto-cardiazolica.

Esta técnica se ha realizado siempre con registro poligráfico (EEG, ECG, EMG )

##### Método:

El paciente se coloca en posición casi horizontal. Se le inyecta por vía endovenosa una solución al 5% de Cardiazol (Metrazol), a razón de 1 c.c. cada 30 segundos, de forma rápida y, después de cada dosis, se realiza la Estimulación Luminosa Intermitente a diferentes frecuencias, (las mas activas son de 15 a 16 destellos por segundo).

Dicha activación es continuada hasta la aparición de una crisis electro-clínica.

En todos los casos, al final de la prueba se les administra Diazepan i.v. (de 2'5 a 10 mgs).



### III) METODOLOGIA ESTADISTICA

Entendida la Bioestadística como un proceso nuevo de pensamiento que permite abordar con el rigor de la ciencia matemática aquellos fenómenos de la vida en que la variabilidad es su propia esencia, para obtener conclusiones y relaciones cuyo grado de seguridad y confianza puede ser determinado de antemano, es claro que supone una inestimable ayuda para el investigador médico que en ella encuentra una medida del rigor científico de sus hallazgos, así como una herramienta imprescindible para traducir a leyes o ecuaciones las relaciones descubiertas entre los valores obtenidos durante el desarrollo de un experimento.

La circunstancia básica que obliga a acudir al método estadístico al pretender obtener deducciones de un conjunto de datos biológicos estriba en la variabilidad intrínseca de los mismos. Este enfrentamiento entre la variabilidad de las ciencias de la vida y el rigor de los números ha dado origen a un nuevo enfoque matemático en el estudio de las leyes que rigen las relaciones entre medidas biológicas; no se pueden abordar estos fenómenos sino con la idea de que la variabilidad en ellos no es la excepción sino la regla y la estadística rompe, precisamente, esta aparente imposibilidad de analizar datos variables con la medida rigurosa de los números para permitir tomar decisiones científicas frente a aquello que se nos presenta como inconcreto o incierto. El modelo matemático que representan las leyes teóricas generales (GAUSS , etc) que se ajustan bien a distribuciones biológicas permite, particularizando estas leyes al experimento concreto, deducir una gran cantidad de

consecuencias matemáticas que traducirán conclusiones o resultados del trabajo de investigación. Si la ecuación es un buen ejemplo del fenómeno, las manipulaciones matemáticas sobre ella permitirán profundizar en el análisis del mismo.

Ahora bien, los resultados obtenidos lo han sido a partir de un modelo reducido de la población que llamamos muestra. Antes de poder inferir lo que pasará en la población de donde la muestra se obtuvo, es decir, antes de poder generalizar las conclusiones, será necesario aplicar unos criterios de estimación a partir de la muestra. El método estadístico enseña esta estimación de la población, previa definición de un concepto abstracto, el error standard que expresa la dispersión (en forma de desviación típica) que tendrían los distintos valores medios obtenidos ante una hipotética repetición del experimento. De esta forma se puede llegar a determinar los márgenes máximo y mínimo en que, para una seguridad determinada ( 95 % ) o un error determinado (  $p < 0,05$  ), puede variar el resultado hallado en el único experimento que ha sido realizado.

Por desgracia, en las fórmulas que representan el error standard, el número de individuos de la muestra figura siempre en el denominador afectado, además, de una raíz cuadrada

$$S_m = \frac{\sqrt{V}}{\sqrt{n-1}} \quad \text{para valores medios}$$
$$S_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad \text{para porcentajes}$$

Quiere esto decir que para duplicar la precisión de la estimación o, lo que es lo mismo, reducir el error standard a la mitad, es necesario aumentar cuatro veces el tamaño de la muestra; en el estudio estadístico constituye, pues, un problema costoso el aumento de la precisión.

Dentro de este mismo análisis, estimación de una población a partir de una muestra, y seguridad de tal estimación, se ha considerado también el caso de muestra pequeña (en general, menor de 30 individuos) en que se hace preciso acudir a la distribución t de Student para corregir el desajuste que se cometería al aplicar la fórmula del error standard cuando este ha sido obtenido de una distribución hipotética de los resultados en una repetición imaginaria del experimento que, con muestra pequeña, no se ajustaría a una campana de Gauss. Se ha tenido en cuenta el concepto de grados de libertad como sustitutivo del número de individuos de la muestra, al ser preciso considerar, para aplicar la tabla de Student, el número de elementos realmente libres, que se obtiene restando del total en cada caso, el número de condiciones que se imponen. La condición impuesta en nuestros cálculos es una, al considerar todos los elementos y obligar el valor medio. Las conclusiones obtenidas después de esta prueba de estimación permiten ya aplicar, con una seguridad dada, los resultados del experimento realizado sobre la muestra a la población de origen.

Para comprobar si los resultados obtenidos están o no de acuerdo con una teoría preexistente, entendiéndose por tal los resultados anteriormente publicados, se ha utilizado la prueba estadística de conformidad : comprobación de que el intervalo de confianza de

cada parámetro hallado, para una seguridad dada, y obtenido a partir del correspondiente error standard engloba o no al valor teórico descrito con anterioridad; en caso afirmativo el experimento corrobora la teoría.

En caso de caracteres cualitativos (sexo, consanguinidad, etc) las pruebas estadísticas de asociación o independencia permitirán conocer, con una seguridad dada, si ambos caracteres presentan una relación significativa o, por el contrario, son independientes. Para ello se constituye una distribución teórica con la totalidad de los individuos estudiados y se analiza por el criterio del  $\chi^2$ , si la proporción teórica total se mantiene o no en los resultados reales obtenidos. Dos caracteres cualitativos serán independientes si la proporción de uno de ellos es la misma en los grupos de la muestra que presentan las distintas categorías o variantes del otro y, por consiguiente también en el total de la muestra. En caso contrario, dichos caracteres traducirán una evidente asociación.

Se efectúa la hipótesis de que los caracteres son independientes. En tal supuesto, la proporción de uno de ellos en el total de la muestra puede ser aplicada a los grupos que presentan o no el otro carácter, obteniéndose así unos valores teóricos que no coincidirán, en general, con los reales del experimento. Se dispone de esta manera de dos distribuciones, una experimental y otra teórica, que pueden ser comparadas por medio de la prueba del  $\chi^2$ . Si el  $\chi^2$  experimental supera al  $\chi^2$  teórico máximo atribuible al

$$\chi_e^2 = \sum \frac{(e-t)^2}{t}$$

azar que figura en la tabla de Pearson (con  $p < 0,05$  o  $p < 0,01$ ) la diferencia es excesiva y la hipótesis de independencia no puede ser válida: los caracteres están asociados y las variaciones de uno de ellos arrastran al otro. El número de grados de libertad para obtener el  $\chi^2$  teórico vendrá dado por el producto del número de filas menos uno, por el número de columnas menos uno, de la tabla de doble entrada que recoge la combinación de valores de ambos caracteres en el experimento, únicos términos realmente libres de la distribución ya que los demás pueden ser obtenidos por diferencia.

## CASOS ESTUDIADOS

OBSERVACIONES PERSONALES. ( ver arbol genealógico , pag. 117)

Las catorce primeras observaciones, corresponden a niños hospitalizados en Centre Sa.int Paul (Marsella), o en el Centre Hopitalier Universitaire de la Timone (Marsella), o en el Hospital Clínico de San Carlos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Las cuatro últimas observaciones se refieren a hermanos o hermanas de los pacientes estudiados.

OBSERVACION N° 1

FALL.....N. (Figs, 33, 34 y 35)

Nacida el 30 de Diciembre de 1.954 en Servian (Hérault). Hija única, de padres no consanguíneos. Madre Rh- y padre Rh + (no ictericia neonatal). Buen desarrollo psicomotor.

Niña sin antecedentes patológicos personales ni familiares.

El comienzo de la enfermedad es hacia los doce años, por disminución del rendimiento escolar. Un año más tarde, en 1.967, la joven comienza a quejarse de que veía "arco iris". Se trataba de episodios muy breves durante los cuales veía como un arco iris delante de sus ojos sin otra manifestación clínica. La frecuencia de estos episodios era escasa, pero poco a poco iban haciéndose más numerosos (dos o tres/mensuales). El fondo de ojo y demás pruebas oftalmológicas eran normales. Un EEG realizado en este período muestra, sobre una actividad bioeléctrica cerebral de fondo normal, descargas de puntas, polipuntas y polipuntas ondas rápidas generalizadas a ambos hemisferios.

A principios de 1.968, comienza a presentar sacudidas en miembros superiores, que se manifiestan primero en la escritura (esporádicamente aparecen trazos anárquicos). En esta época, de tanto en cuando, se le caen los objetos de las manos y hay momentos en que la niña parece estar ausente, como si estuviera en la luna, no contesta..... Se le puso un tratamiento con Dipropilacetato sódico, que tuvo muy buen efecto durante

15 días, pero a partir de entonces, se intentaron un número interminable de tratamientos farmacológicos, sin conseguir jamás una mejoría. El EEG era de iguales características que el anterior.

A los 13 años presenta la primera manifestación crítica a tipo de ausencia con "sursum vergens" de los globos oculares seguida rápidamente por la aparición de sacudidas clónicas generalizadas de breve duración. Un nuevo EEG, muestra ya un enlentecimiento de la actividad bioeléctrica cerebral de fondo y brotes de P, PP y PPO rápidas, difusas, que son muy activadas por la estimulación luminosa intermitente. Nueve meses después, es hospitalizada en Montpellier por presentar un episodio de pérdida de conciencia con caída al suelo, seguida de una breve fase de sacudidas generalizadas y después de un sueño profundo de una media hora de duración.

Un mes después, consultan al Prof. Gastaut, pues clínicamente iba empeorando (las mioclonias y las ausencias eran muy numerosas). El EEG muestra numerosas descargas de polipuntas y polipuntas ondas sobre una actividad de fondo enlentecida; la estimulación luminosa intermitente (E.L.I.) es muy activa. Se le puso un tratamiento con RO5-4023 y se obtuvo una desaparición de las ausencias y de las mioclonias, pero la niña estaba dormida durante todo el día.

HOSPITALIZADA EN EL CENTRE SAINT PAUL a los 14 años, presenta numerosas sacudidas mioclónicas y crisis generalizadas de tipo clónico, que aparecen sobre



todo por la mañana al despertar.

#### EXPLORACION:

- Mioclonias en lengua y labios.
- Miembros superiores en reposo: Mioclonias intermitentes parcelares asimétricas, de predominio distal, sobre todo en los pulgares e índices.
- En la prueba de los brazos en cruz se ven menos las mioclonias parcelares, pero hay una inestabilidad importante que parece en relación con las mioclonias de intención que son más rítmicas y de predominio proximal. Las mioclonias parcelares son inhibidas durante la postura y mucho más frecuentes en reposo.
- Hay momentos en que las mioclonias son masivas en los miembros superiores.
- Reflejos rotulianos vivos.
- Reflejos aquileos vivos y poliginéticos
- Reflejos cutáneo-plantares: respuesta en extensión.

En estas condiciones era difícil saber si se trataba de un pequeño mal mioclonico (PMM) en fase aguda o si se trataba de una afección degenerativa, la cual venía apoyada por la existencia de mioclonias parcelares fuera de las ausencias y de la existencia de algunos signos neurológicos, en especial ataxia y Babinski.

Los análisis biológicos, los estudios radiográficos (Rx cráneo, Rx tórax, Pneu-  
moencefalografía) y las pruebas oftalmológicas fueron normales.

ESTUDIO ELECTROENCEFALOGRAFICOS (Registros poligráficos de vigilia y sueño, Activación cardiazólica, Efecto del Diazepan IV).

A) Registro poligráfico de Vigilia (25.627) EEG, ECG y EMG (trapecio, pectoral, deltoides, bíceps, tríceps, extensor y flexor del pulgar derecho, músculos de la nuca):

- El electroencefalograma está constituido por una actividad bioeléctrica cerebral de fondo lenta, arreactiva, con numerosas descargas de PP y PPO en reposo y facilitadas por la E.L.I.
- El electromiograma: En reposo, se observan mioclonias parcelares o segmentarias sin una clara relación con las descargas de puntas.

La E.L.I. provoca la aparición de descargas de PP sobre el EEG acompañándose de mioclonias masivas o segmentarias que a veces van seguidas de un largo periodo de silencio, que tiene lugar durante la aparición de una onda lenta sobre el EEG. Durante los movimientos voluntarios (dedo-nariz, marionetas, etc), o al mantener una actitud (prueba de Barany, brazos en cruz, etc.) la actividad muscular es irregular, está constituida por policlonias rápidas, seguidas de periodos de silencio síncronos sobre los músculos agonistas y antagonistas, evocando el aspecto de un mioclono de acción. (Fig. 21)

B) Registro poligráfico de sueño espontáneo nocturno . (25.620)

El E.E.G. de vigilia, se caracteriza por una actividad de fondo lenta a 5-6 Hz, con escasa reactividad a la apertura y cierre de párpados, a la que se superponen ritmos rápidos difusos. El elemento característico del trazado está constituido por descargas de P.P. y P.P.O., en breves brotes subcontínuos. Sobre los E.M.G. (deltoideos, bíceps, extensores y flexores), se observan numerosas mioclonias parcelares, generalmente sin relación con las descargas de P.P.O. difusas a ambos hemisferios. La E.L.I. provoca la aparición de descargas de P.P. generalizadas.

Durante la fase de sueño lento las P y P.P.O. no aumentan en número, pero sí cambian en su morfología, se hacen más lentas y se organizan en brotes más largos. Es imposible identificar las diferentes fases de sueño lento pues no hay elementos fisiológicos del mismo: spindles, complejos K, puntas al vertex. Persisten las fases de movimientos oculares rápidos (REM) y el porcentaje está ligeramente elevado ( 28 % ). Durante la fase de REM hay una neta disminución del número de descargas generalizadas, destacando la existencia de anomalías focales independientes ( P. y P.P. rápidas, aisladas o agrupadas en breves brotes) en regiones posteriores de ambos hemisferios.

C) Activación con Cardiazol.

Después de 1 c.c. de Cardiazol I.V. (50 %), aparecen polipuntas rápidas durante 50 segundos, seguidas de P.P.O. (a 4/Hz) que van enlenteciendo progresivamente hasta alcanzar una frecuencia de 1-2 Hz, esta fase va seguida de ondas lentas durante unos 15 seg., finalizando con un silencio eléctrico de corta duración.

Sobre el E M G, se observa durante los 50 primeros segundos clonias rápidas, cuya frecuencia se enlentece hacia el final de la crisis. Se observa "contracción de los músculos faciales durante la depresión de la electrogénesis postcrítica".

Hay que notar que las mioclonias parcelares, al igual que las anomalías (P. y P.P.O), reaparecen a los 10 o 20 minutos después de la crisis.

Hemos visto que la activación cardiazólica, provoca la aparición de una crisis electroclínica caracterizada por clonias generalizadas y rápidas de unos 60 segundos de duración.

D) La inyección intravenosa de Diazepan (10 mgs), produce un enlentecimiento difuso de la actividad bioeléctrica cerebral, con una disminución transitoria del número de descargas de P. y P.P.O. y de las mioclonias. La E.L.I. no tiene efecto notable hasta veinte minutos después de la dicha administración.

La BIOPSIA CEREBRAL, muestra la presencia de numerosos cuerpos de inclusión de Lafora.

OBSERVACION N° 2

GRASS..... G. (Fig. 19 )

Paciente sexo masculino de 16 años, 3º de una familia de tres, sin antecedentes patológicos, nacido de padres primos hermanos. (Ver árbol genealógico, pag. )

El comienzo de la enfermedad se cifra a los 14 años, por una disminución del rendimiento escolar, en esta época, presenta también una crisis de pérdida de conciencia sin otra sintomatología.

A los 14 años y medio, presenta dos crisis convulsivas generalizadas, tipo Gran Mal. A los 15 años, comienza a presentar crisis clónicas generalizadas (alrededor de una por semana) y aparecen episodios de temblor y trastornos del equilibrio y de la marcha. Después, aparece un estado confusional con alucinaciones visuales durante 15 días. Rápidamente estos trastornos desaparecen y a los 16 años, el enfermo ha llegado a un estado de incapacidad total. Durante este período de tiempo, aparecen también sacudidas mioclónicas generalizadas.

EN ESTE MOMENTO FUE HOSPITALIZADO EN EL CENTRO SAINT PAUL a los 16 años.

Enfermo en incapacidad total, presenta mioclonias parcelares, (sobre todo en boca) arritmicas y asincronas. Las crisis clónicas generalizadas, se hacen más espaciadas (alrededor de una por mes) pero son de más duración. Sigue presentando crisis

vibratorias, muy breves, que comienzan por una desviación de la cabeza y de los ojos hacia la derecha, con contracción vibratoria del miembro superior derecho, a veces seguido de algunas clonias en la hemicara derecha.

Exámenes oftalmológicos: normales.

Análisis biológicos: negativos.

Pneumoencefalografía: normal.

E E G : Muestra una actividad de fondo enlentecida y descargas de polipuntas rápidas y difusas. La E.L.I. provoca la aparición de descargas de puntas y puntas ondas, que a veces son infraclínicas, pero que en algunas ocasiones se acompañan de mioclónias.

Han sido registradas varias crisis, caracterizadas desde el punto de vista clínico por sacudidas clónicas muy rápidas (de tipo vibratorio) y electricamente se acompañan de descargas de polipuntas sin ondas lentas, que a veces predominan en un hemisferio.

El registro de sueño muestra una disminución de las anomalías, y los porcentajes de la diferentes fases de sueño son sensiblemente normales. Sin embargo, es imposible diferenciar las fases de sueño lento, ya que hay una ausencia total de elementos fisiológicos del mismo.

El enfermo sigue en este estado durante seis meses y, muere a los 16 años y medio.

Se le hizo autopsia, poniendo en evidencia la presencia de numerosos "Cuerpos de Lafora" en cerebro, hígado y músculo estriado.

OBSERVACION Nº 3

H A H ..... M (Fig. 4)

(C.H.U. Prof. Boudouresques - Centre Saint Paul)

Enferma que es la 5ª de una familia de 10, nacida de padres consanguíneos.

(Ver árbol genealógico, página 117 . ).

Desarrollo psicomotor normal.

A los 12 años, presenta la 1ª crisis convulsiva de tipo generalizado tónico-clónico.

A los 13 años tiene una 2ª crisis, vista por la madre, que la describe así : "La niña se cayó al suelo y después de unos momentos de rigidez presentó sacudidas generalizadas de 1 minuto de duración". La enferma se dió cuenta de la llegada de la crisis, por una visión luminosa antes de perder el conocimiento. Durante este periodo la niña presenta una disminución en el rendimiento escolar.

Varios electroencefalogramas realizados a los 12 y 13 años mostraban descargas de punta-onda y polipunta-onda generalizadas que se incrementaban por la E.L.I.

A los 14 años un EEG realizado en Centre Saint Paul mostraba una actividad de fondo enlentecida a 4-5 Hz y numerosas descargas de punta-onda y polipunta-onda rápidas generalizadas. La E.L.I. provoca a todas las frecuencias descargas de punta-onda difusas con neto predominio en regiones posteriores, acompañándose de sacudidas generalizadas.

A los 15 años y medio, es vista de nuevo para un registro de sueño, la enferma está en incapacidad total y sigue presentando crisis clónicas generalizadas, a una frecuencia de una por semana. El sueño no activa las descargas. Las diferentes fases de sueño lento son muy difíciles de identificar, sin embargo las fases de movimientos oculares rápidos tienen un porcentaje en los límites de la normalidad (quizás discretamente aumentados); en dicha fase las anomalías son escasas y a tipo de puntas multifocales ya sean aisladas o agrupadas en pequeños brotes de predominio en ambas regiones occipitales. (Fig. 23 ).

Una biopsia cerebral, muestra la presencia de inclusiones de Lafora.

La enferma muere unos meses más tarde, a la edad de 16 años.



OBSERVACION N° 4

HAH.P. (Fig. 25 )

(C.H.U.Prof.Boudouresque, CENTRE SAINT PAUL)

Tercer hijo de una familia de 10, hermano de Martine (Observación n° 3), nacido de padres consanguíneos. ( Ver arbol genealógico página 117 . ).

Desarrollo psicomotor normal.

A los 16 años y medio, tuvo la 1ª crisis convulsiva generalizada. tónico-clónica de tipo gran mal; el electroencefalograma realizado en este momento, muestra una actividad de fondo enlentecida sobre la que aparecen numerosas descargas polipuntas y polipuntas-ondas espontáneas y una intensa fotosensibilidad. Después, rápidamente, aparece una degradación intelectual masiva.

A la exploración, destacan numerosas mioclonias segmentarias y un síndrome cerebeloso muy importante.

A los 17 años y medio, además de las crisis clónicas generalizadas de las que varias han sido registradas (Fig.25 ), presenta episodios de delirio con alucinaciones visuales y auditivas.

En este momento, se le hizo un registro poligráfico que mostraba una actividad bioeléctrica cerebral muy degradada, sobre la que aparecen numerosas descargas de polipuntas rápidas, ya sea de manera aislada o agrupadas en brotes, que se activan mu-

cho a la estimulación luminosa intermitente. En reposo no se registran mioclonias, sin embargo, estas aparecen cuando realiza movimientos.

El registro del sueño poligráfico nocturno es de idénticas características al de su hermana Martine.

Una biopsia cerebral, permite poner en evidencia la presencia de numerosas inclusiones de Lafora.

Su estado se agrava de forma rápida y llega a una incapacidad total, teniendo que ser alimentado por sonda y muere a los 19 años.

OBSERVACION N° 5

LAUR ..... P. (Fig. 1)

Paciente de sexo masculino, tercer hijo de una familia de cinco, nacido de padres no consanguíneos; Dos hermanos y una hermana normales, y el hermano mayor Jean Claude, enfermo (observación n° 16).

No hay antecedentes patológicos familiares.

Desarrollo psicomotor normal.

A los 8 años, presenta una crisis convulsiva generalizada, descrita como una crisis de GM. La exploración neurológica es normal, pero en este tiempo comienza a presentar algunas dificultades escolares.

A los 10 años, el coeficiente intelectual es de 76. El EEG realizado, pone en evidencia una lentificación global de la actividad de fondo, sobre la que aparecen descargas de PO y PPO, que aumentan durante la ELI a casi todas las frecuencias.

A los 12 años, o sea, a los 4 años de la primera crisis, presenta de nuevo un episodio crítico breve que se traduce por una caída brutal. Después comienza a presentar crisis polimorfas, que se asemejan a las ausencias atípicas y que a veces se acompañan de caídas.

Estuvo hospitalizado dos años en el Centre Saint Paul (desde los 12 a los 14 años).

A su entrada, la exploración neurológica es normal; se observan algunas clonias parciales en reposo. Las crisis observadas son de varios tipos:

- Ausencias, con parada de la actividad en curso, precedidas o seguidas de una caída lenta.
- Crisis clónicas casi siempre de predominio unilateral (derecho o izquierdo), y que se acompañan de un déficit unilateral postcrítico.

Estas crisis, van seguidas de un estado confusional o de mioclonias masivas que afectan a los dos miembros superiores.

El EEG muestra una actividad de fondo muy lenta sobre la que aparecen, ya sean brotes de PO lenta de larga duración, ya sean descargas de PO y PPO rápidas generalizadas. La ELI facilita siempre la aparición de las descargas de P y PPO rápidas y generalizadas, que se acompañan de sacudidas clónicas, y que en una ocasión desencadenó una crisis convulsiva generalizada. (Fig. 30 ).

Una activación con cardiazol, combinada con la ELI, provoca a los 7 c.c. (200 mg.) la aparición de una crisis electroclínica, que se caracteriza:

- Desde el punto de vista EEG por una descarga de puntas, entrecortadas por algunas ondas lentas, que se enlentece progresivamente.
- Desde el punto de vista clínico, aparecen mioclonias faciales, oculares y en miembros superiores.

La duración total de esta crisis es alrededor de un minuto. Después aparece un sufrimiento postcrítico difuso a ambos hemisferios. Una inyección intravenosa de Diazepan (10 mg) no modifica el trazado y, no aparecen ritmos rápidos medicamentosos; en

este momento la ELI es ineficaz. Posteriormente de forma progresiva van apareciendo descargas de P y PP aisladas.

El registro poligráfico muestra mioclonias parcelares que afectan sobre todo al músculo abductor del pulgar derecho, al orbicular de los labios y al deltoides derecho.

El sueño no parece modificar mucho el número de descargas, que sin embargo cambian de morfología, agrupándose en breves brotes de PP rápidas seguidas de una onda lenta de gran voltaje. Las diferentes fases de sueño lento son imposible de identificar, porque faltan los elementos fisiológicos del mismo. Los porcentajes: de sueño lento 83 % y 17 % de sueño rápido. La estructura cíclica del sueño está alterada y el tiempo total de sueño está disminuido.

Los diversos exámenes biológicos realizados son normales.

La pneumoencefalografía es normal.

El CI es de 45.

La biopsia cerebral, muestra la presencia de inclusiones de LAFORA.

Durante su estancia en el Centro, las crisis han presentado siempre las mismas características, pero han aumentado su frecuencia. Igualmente ha sido observado un neto aumento las mioclonias masivas y parcelares.

Los EEGs han demostrado un progresivo enlentecimiento de la actividad de fondo con numerosas descargas de PP y PPO, y siempre una fotosensibilidad muy intensa.

El exámen neurológico ha puesto en evidencia la aparición de un síndrome cerebeloso, y un ligero déficit del miembro inferior izquierdo.

Los tests psicométricos han mostrado una deterioración mental progresiva.

Muere tres años más tarde, o sea , a los 16 años, después de estar un mes en estado de coma.

OBSERVACION N° 6

RAN.....A (Fig. 6 )

Paciente de sexo masculino, nacido el 14.VIII.1.954 en Bolonia (Italia).

Es el hijo pequeño de una familia de tres: El hermano mayor, muere a los 13 años después de una oclusión intestinal con peritonitis , debida a un divertículo de Meckel. La hermana mayor estaba enferma, es la observación n° 17.

No hay consanguinidad entre los padres.

Desarrollo psicomotor, normal.

A los 12 años, comienza con disminución del rendimiento escolar.

A los 13½ años, presenta la primera crisis convulsiva de tipo clónico generalizado. Al mismo tiempo, aparece una deteriorización motora y mental masiva (pérdida progresiva de la iniciativa, juicio superficial, apraxia, regresión del lenguaje y del habla).

Presenta de una a dos crisis mensuales.

A los 15 años, aparecen las primeras sacudidas mioclónicas generalizadas, que a veces le hacen caer.

Fué hospitalizado algunos dias en el CENTRE SAINT PAUL, a los 16 años. Durante su breve estancia (15 dias), no pudo ser registrada ninguna crisis espontánea.

A la exploración neurológica, presenta hipotonía generalizada, reflejos osteotendinosos pendulares, dificultades motoras que entran en el cuadro de una deteri-

zación motora global, con trastornos práxicos y gnósicos masivos.

Destaca la existencia de mioclonias segmentarias sin ninguna sincronía ni ritmicidad y algunas mioclonias parcelares a nivel del pulgar.

Rx de cráneo y fondo de ojo, normales.

Pneumoencefalografía (PNG): Dilatación de las cavidades ventriculares izqdas.

Analítica normal: exámenes biológicos de rutina de sangre y orina, LCR, cromatografía de lípidos urinarios, dosaje de mucopolisacaridos.

Los electroencefalogramas muestran una actividad bioeléctrica cerebral de fondo a 6-7 Hz, asociada a frecuencias más lentas de 2 a 3 Hz bilaterales y difusas. Sobre esta actividad aparecen descargas de puntas y polipuntas ondas ya sean focales o generalizadas de manera aislada o agrupadas en breves brotes. A la estimulación luminosa intermitente, se evidencia una intensa fotosensibilidad con descargas de polipuntas difusas de gran voltaje y de predominio posterior.

Los registros poligráficos muestran en reposo, la presencia de mioclonias muy rápidas parcelares y asíncronas, sin una relación clara con las descargas que aparecen en el electroencefalograma.

La activación con Cardiazol intravenoso (Metrazol), hace aparecer después de la administración de 250 mgr una crisis electroclínica (Fig. 31 ).

- Desde el punto de vista clínico hay una breve salva de clonias masivas, seguidas de una contracción tónica de unos seis segundos de duración, a la que su-



ceden clonias muy rápidas que progresivamente se hacen más amplias y más espaciadas a medida que la crisis continua. La duración total es de 1 m.

-Desde el punto de vista electroencefalográfico, se observan numerosas polipuntas difusas antes del comienzo de la crisis; la crisis se caracteriza en el EEG por la aparición de ritmos rápidos durante unos 6 segundos, seguida inmediatamente por descargas de polipuntas y polipuntas ondas, que se enlentecen progresivamente, con una duración total de unos 50 segundos. Después se observa una importante depresión postcrítica de la electrogénesis cerebral.

El registro poligráfico de sueño espontáneo nocturno, muestra una desorganización total de la estructura cíclica del mismo. Las diferentes fases de sueño lento son difíciles de identificar porque faltan los elementos fisiológicos del mismo (puntas al vertex, spindles, complejos K), sin embargo están presentes las fases de movimientos oculares rápidos en las cuales reaparecen las mioclonias parcelares que habían desaparecido durante el sueño lento.

La biopsia cerebral muestra la presencia de numerosos cuerpos de inclusión de LAFORA.

El enfermo no volvió a ser controlado, muriendo pocos meses después.

OBSERVACION N° 7

SA ..... M.A. (Fig. 26)

Varón, hijo único, nacido de padres no consanguíneos.

No hay antecedentes patológicos familiares.

Desde el punto de vista personal, no hay nada que reseñar hasta los 15 años en que presenta una crisis convulsiva generalizada, aparentemente según la describen, de tipo Gran Mal. A partir de este momento comienza a presentar trastornos de carácter, se hace retraído y huraño y, desde el punto de vista escolar, comienza a observarse un discreto retraso.

A los 6 meses, presenta una segunda crisis convulsiva generalizada, de características similares a la anterior. Las crisis se fueron haciendo muy frecuentes e imposibles de controlar con los diversos tratamientos anticomiciales que fueron utilizados, los trastornos de carácter y de conducta se han acentuado, y ya se observa un claro deterioro mental.

A los 17 años, comienza a presentar mioclonias parcelares esporádicas en miembros superiores, de claro predominio distal (pulgares e índices), y en algunas ocasiones mioclonias masivas que le tiraban al suelo. Continúa con crisis generalizadas y, el deterioro mental es progresivo.

Ingresa en el Hospital Clínico de San Carlos de Madrid con este cuadro progresivo de: crisis convulsivas, mioclonias y demencia.

#### EXPLORACION:

Se observa un gran deterioro y el enfermo parece estar ausente, cuando se le estimula o se le hace alguna pregunta, parece como si no oyera y tarda mucho en responder. El cuadro mioclónico es muy intenso (mioclonias segmentarias y parcelares), de claro predominio en miembros y regiones distales de los mismos y en la cara (peribucales, perioculares, etc....) durante su estancia en el hospital, presenta numerosas crisis convulsivas generalizadas.

Todos los tratamientos ensayados no lograron controlar mas que parcialmente y de forma temporal los episodios críticos y las mioclonias.

Los electroencefalogramas de vigilia, ponen en evidencia una actividad de fondo lenta, degradada y arreactiva, y una gran sobrecarga de descargas de puntas, polipuntas y polipunta. Ondas rápidas. A estimulación luminosa intermitente se observa una intensa fotosensibilidad que se acompaña de mioclonias segmentarias y masivas.

El estudio poligráfico de sueño espontáneo nocturno, pone en evidencia una gran desestructuración de la organización cíclica del mismo. Las diferentes fases de sueño lento son imposibles de identificar por no estar presentes los elementos fisiológicos del mismo (spindles, complejos K, puntas alvertex). De madrugada a las 7 h. estando el paciente despierto, tuvimos ocasión de registrar un episodio crítico electroclínico, (Figs 26 y 27).

Los análisis biológicos fueron negativos.

Estudios radiológicos (cráneo, tórax, pneumoencefalografía), normales.

Estudios neuro-oftalmológicos: normales.

La biopsia cerebral puso en evidencia la presencia de numerosos cuerpos de inclusión de LAFORA.

El enfermo es dado de alta y, muere a los pocos meses, después de 5 años de evolución.

OBSERVACION Nº 8

CONC.....F

Nacida en 1.954 de embarazo normal y parto asfíctico, necesitó reanimación.

Discreto retraso psicomotor.

Consanguinidad: los padres son primos hermanos. (Ver árbol genealógico pág. 118 )

En la familia no hay antecedentes de enfermedad neurológica. Tres hermanos mayores, fallecidos en la primera infancia; uno de ellos en un "status" convulsivo.

A los 16 años, comienza con un cuadro de deterioro mental progresivo y episodios de alucinaciones visuales coloreadas sin formas precisas.

A los pocos meses tiene una crisis convulsiva generalizada con pérdida de conocimiento, de varios minutos de duración, que fué precedida de alucinaciones visuales. A los 3 meses de intervalo vuelve a presentar otra crisis convulsiva de características semejantes a la anterior (dichas crisis se fueron repitiendo cada dos o tres meses. En este periodo presenta con mucha frecuencia crisis atónicas, y mioclonías masivas en miembros superiores, que progresivamente se fueron haciendo más frecuentes.

En este momento es ingresada en el Hospital Clínico de San Carlos en Madrid,  
con un cuadro de: -deterioro mental progresivo

-crisis convulsivas generalizadas

-mioclonías

EXPLORACION:

Demencia acusada. Risa y llanto inmotivado.

Palabra lenta, mal articulada, ligera disartria.

Mioclonias en reposo (parcelares y segmentarias)

Marcha: inestable, aumenta la base de sustentación.

Temblores en reposo e intencional de los cuatro miembros, de predominio distal.

Hiperreflexia generalizada.

Análisis de laboratorio: hematológico, renal, hepático, LCR, aminoaciduria, etc, normales.

Rx (cráneo, tórax, cervical, dorsal, lumbar), Pneumoencefalografía gaseosa, normales.

Estudio citogenético, normal.

Estudio neuro-oftalmológico, normal.

Los estudios electroencefalográficos muestran un ritmo de fondo parietooccipital irregular a 6-7 Hz, de unos 30-40 microvoltios de amplitud, asociados a potenciales más lentos de mayor voltaje y de distribución difusa, que no se modifican a la apertura y cierre de párpados. El elemento característico está constituido por la aparición de numerosas descargas paroxísticas de complejos PO irregulares, y en ocasiones de PPO de morfología degradada, bilaterales y síncronos sobre los dos hemisferios, pero de claro predominio en regiones anteriores. También se observan anomalías independientes a tipo de puntas rápidas en regiones medias y posteriores. La hiperventilación no se rea-

lizó jamás por falta de colaboración de la paciente. La estimulación luminosa intermitente favorece la aparición de descargas de PP y PPO rápidas que se acompañan clínicamente de sacudidas clónicas en miembros.

La biopsia cerebral muestra gran número de inclusiones de LAFORA.

Biopsia hepática, normal.

Biopsia muscular, normal.

Con un tratamiento con fenobarbital e hidantoinas se llegan a controlar las crisis convulsivas generalizadas, pero siguen persistiendo las crisis atónicas y las mioclónicas. Se le modifica el tratamiento y se le añade RO-5-4023, logrando disminuir las crisis y las mioclonias, pero la enferma está muy adormilada.

Se le cambia el tratamiento en varias ocasiones y, finalmente, es dada de alta, habiendo logrado un aceptable control de las crisis y del cuadro mioclónico.

Muere a los tres días de ser dada de alta (a los  $18\frac{1}{2}$  años), en un cuadro de status convulsivo, después de una evolución de dos años y medio.

OBSERVACION N° 9

CONC ..... M.

Hermana de la observación anterior (N° . 8)

Nacida en 1.956 de padres consanguíneos (primos hermanos).

No hay antecedentes personales de interés.

A los 14½ años comienza con una disminución del rendimiento escolar y, una progresiva pérdida de conocimientos y facultades intelectuales. Casi al mismo tiempo, la niña se queja de presentar episodios de visiones luminosas coloreadas, sin forma precisa, de carácter paroxístico y muy frecuentes.

A los 15 años, presenta una crisis convulsiva generalizada, aparentemente tónico-clónica, de unos dos minutos de duración, que fué precedida de visiones luminosas. A los dos meses presentó otra crisis de iguales características y a partir de entonces, dichos episodios se hicieron más frecuentes. Además también presentaba bruscas y frecuentes sacudidas clónicas de miembros que en ocasiones le tiraban al suelo.

Ingresa en el Hospital Clínico de San Carlos en 1.972 con un cuadro de : demencia, mioclonias y crisis convulsivas generalizadas. Con un tratamiento de hidantoinas y luminal, se consiguió un control parcial de las crisis.

Estando ingresada en el hospital presentaba episodios de agitación y agresividad, que hacían muy difícil su cuidado, por lo que se realizó una amigdalectomía sedativa estereotáctica, con muy buenos resultados.



Exploración neurológica: Notable deterioro intelectual. Mioclonias parcelares y segmentarias en reposo. Temblor intencional y en reposo en los cuatro miembros. Hiperreflexia generalizada. Pies cavos.

Pruebas Complementarias: Estudios analíticos (hematológico, hepático, renal, LCR, etc), normales.

Rx (cráneo, tórax....., etc), y Pneumoencefalografía gaseosa, normales.

ECG, EMG, Cariotipo; Estudio neuro-oftalmológico, normales.

Informe Psicología: (Goudenough, Terman y Merrill, Raven): CI = 39

Los registros electroencefalográficos se caracterizan por una actividad de fondo muy degradada, formada básicamente por potenciales lentos a unos 4-5 Hz sin reactividad a la apertura y cierre de párpados. Sobre esta actividad aparecen numerosas descargas de P, PP y PPO, irregulares en frecuencia y amplitud, bilaterales y sincronas en los dos hemisferios, con neto predominio en regiones anteriores. La estimulación luminosa intermitente, favorece la aparición de las descargas antes descritas, que se acompañan clínicamente de mioclonias parcelares y segmentarias.

Biopsia cerebral (27-XI-1.972): Cuerpos de inclusión de LAFORA.

Biopsia hepática y muscular (músculo deltoides izquierdo), normales.

Al ser dada de alta, la enferma presenta un estado de incapacidad total y un parcial control de sus crisis, muriendo en este estado un mes después de ser dada de alta, después de dos años de evolución.

OBSERVACION Nº 10

PAJ ..... J.L. (Figs 10, 18, 29 y 30)

Varón nacido el 20.VIII.1.958, de padres consanguíneos: primos hermanos.

(Ver arbol genealógico página 118 .)

No hay antecedentes patológicos familiares, ni nada que reseñar desde el punto de vista personal hasta los 14 años, en que una mañana al despertar tiene una crisis convulsiva generalizada, de varios minutos de duración, con relajación del esfínter vesical y seguida de un breve período de sopor postcrítico. La crisis fué precedida de alucinaciones visuales "como relámpagos" y, por varias sacudidas mioclónicas masivas. A partir de entonces presentó frecuentes episodios críticos de alucinaciones visuales. Se le hace un EEG, que pone en evidencia descargas de PO y PPO rápida y una gran fotosensibilidad. Es diagnosticado de una epilepsia generalizada primaria por los rasgos electroclínicos y, se le pone tratamiento con barbitúricos.

Desde el punto de vista escolar, siempre había sido un alumno aventajado y, comienza a volverse distraído y a perder interés por todo lo que le rodea.

Al año siguiente empieza a presentar mioclonias asíncronas, parcelares y esporádicas que progresivamente se hacen más frecuentes.

A los 15½ años, tuvo otra crisis convulsiva generalizada de características similares a la primera.

A partir de este momento, el enfermo comienza a deteriorarse de forma rápida, las mioclonias se hacen casi continuas y, las crisis convulsivas son muy frecuentes (una cada dos o tres días), a pesar de los distintos tratamientos anticonvulsivos que habían intentado.

A los tres años de evolución (17 años), ingresa en el Hospital Clínico de San Carlos con un cuadro de: deterioro mental progresivo, crisis convulsivas generalizadas y mioclonias.

Exploración neurológica:

-Nistagmus horizontal en mirada lateral.

-Sistema motor: sacudidas mioclónicas asíncronas y difusas, casi continuas, que aumentan con la emoción y la actividad.

Reflejos simétricos pendulares en miembros inferiores con respuesta plantar flexora.

Tono y sensibilidad sin alteraciones.

-Deterioro cortical, con intensa bradipsiquia.

-No muestra trastornos afásicos.

-Cerebelo: dismetría.

Exploración oftalmológica: Degeneración tapetoretiniana, tipo retinitis pigmentaria "sine pigmento". (esta degeneración es una enfermedad de herencia recesiva, como la enfermedad de LAFORA y, que por consanguinidad de los padres también ha coincidido con esta).

Análisis biológicos (hemáticos, hepáticos, renales, LCR.... etc), Rx (cráneo, tórax.... etc), pneumoencefalografía gaseosa, etc : normales

Desde su ingreso, los registros electroencefalográficos se caracterizan por una actividad de fondo compleja a 5-6 Hz, de unos 60-70 microv. de amplitud, asociada a algunos ritmos rápidos y a potenciales delta de gran voltaje, de forma bilateral y difusa con escasa reactividad a la apertura de párpados. El elemento característico está constituido por descargas de P, PP y PPO generalizadas a ambos hemisferios, aisladas o agrupadas en breves brotes, asociadas a numerosas mioclonias parcelares con o sin relación con las descargas de puntas sobre el EEG.

La hiperventilación provoca un discreto aumento de las actividades lentas.

La E.L.I. provoca la aparición de descargas de puntas (de neto predominio en regiones posteriores) en íntima correlación con el número de destellos, así a cada destello corresponde una punta (Fig. 10).

El registro poligráfico (EEG, EMG, ECG, PNG) permite evidenciar, cuando el sujeto está en reposo, numerosas mioclonias parcelares asíncronas sobre todos los músculos registrados (deltoides, flexores y extensores: derechos e izquierdos), que no parecen tener relación con las descargas de P y PP. Hay que añadir que en algunos momentos durante la ELI, aparecen mioclonias segmentarias o generalizadas que se acompañan de PP sobre el EEG. Los movimientos voluntarios, a veces se realizan de

de forma irregular, entrecortados por mioclonias.

El registro poligráfico del sueño espontáneo nocturno, nos plantea grandes dificultades para individualizar las diferentes fases de sueño lento, debido a la ausencia de elementos fisiológicos del mismo (spindles, complejos K), sin embargo somos capaces de individualizar dos tipos de sueño: sueño lento (SL) y sueño rápido REM. Las anomalías generalizadas aumentan discretamente durante el sueño lento, para casi desaparecer en la fase de movimientos oculares rápidos (REM), en la que se individualizan anomalías independientes en regiones posteriores de ambos hemisferios. En lo que concierne a las mioclonias: estas disminuyen durante el SL, llegando a desaparecer, para reaparecer de nuevo en la fase REM.

Biopsia cerebral: muestra la presencia de numerosos cuerpos de inclusión de LAFORA.

Biopsia muscular (músculo deltoides derecho) : normal

Biopsia hepática : inclusiones de LAFORA

El enfermo está muy deteriorado y no puede valerse por sí mismo (está postrado en cama), con un tratamiento a base de fenobarbital, hidantoinas y clonazepan, se ha logrado disminuir el número de crisis (2 o 3/mes) y las mioclonias masivas, pero las mioclonias parcelares persisten continuamente y, así es dado de alta.

OBSERVACION N° 11

FORV ..... C (Fig. 28)

Nacida el 17. Mayo. 1.959, es la segunda de 4 hermanos.

Los abuelos paternos son primos hermanos (Ver arbol genealógico pag.       )

Parece no haber antecedentes neurológicos en la familia.

Comienza la escolaridad a los tres años, y no hay nada que reseñar hasta los 11½ años. En este momento presenta una crisis, que parece haber sido un acceso mio-clónico, seguido de una caída y de una crisis clónica generalizada, que duró varios minutos. A partir de entonces, se le practicaron varios estudios EEG y siempre mostraron la existencia de descargas de punta-onda generalizadas. Se le puso un tratamiento con oxazolidinas y barbitúricos, que se modificó en varias ocasiones, sin obtener un resultado satisfactorio.

A pesar del tratamiento, las crisis se fueron repitiendo cada tres o cuatro meses, sin alterar la vida corriente ni la escolaridad de la niña. Las crisis eran precedidas por alucinaciones visuales "luces azules (tipo flash)", eran muy fugaces y aparecían unos treinta segundos antes de las crisis.

En Abril de 1.973, las crisis se hacen muy frecuentes y comienza a observarse una discreta disminución del rendimiento escolar.

Al año siguiente (a los 15 años), aparecen contracciones de miembros inferiores, que pueden ocasionarle caídas y mioclonias parcelares interesando los miembros y la cara.

A comienzos de 1.975, es hospitalizada en Niza para su estudio. Los EEGs mostraban una actividad bioeléctrica cerebral de fondo desorganizada y brotes de PO y PPO generalizados. Se le pone un tratamiento con barbitúricos y dipropil acetato sódico, logrando disminuir el número de crisis, pero no se observa mejoría del síndrome mioclónico ni de los trastornos intelectuales.

Después ingresa en el CENTRE SAINT PAUL (1.975), y durante su estancia hemos podido observar numerosas crisis, aparecidas durante el día y durante la noche; todas son idénticas y están constituidas por accesos mioclónicos que progresivamente se hacen cada vez más intensos, pudiendo acompañarse de cianosis, hipertonia y probablemente de trastornos de conciencia.

Aparte de las crisis, hemos podido observar numerosas mioclonias (parcelares, segmentarias o masivas), que aparecen esencialmente al mantener una actitud y al hacer movimientos voluntarios, siendo menos numerosas en reposo y afectando principalmente las extremidades y a veces también la cara (músculos peribucal).

La exploración neurológica no se había modificado : presentaba un discreto síndrome cerebeloso y trastornos práxicos. Por el contrario, en el plano psicológico, la enferma está muy bradipsíquica, dando la impresión de estar "ausente" constantemente, a

veces responde después de mucho insistir, teniendo grandes trastornos de memoria.

Desde su ingreso los registros EEGs han mostrado una actividad bioeléctrica cerebral de fondo muy deteriorada a 4 Hz, difusa, sin reactividad a la apertura y cierre de párpados, asociada a brotes de potenciales más lentos y monomorfos en las regiones fronto-centrales de ambos hemisferios. Sobre esta actividad, aparecen muchas descargas de PP y PPO rápida, generalizadas, que predominan en las regiones anteriores y sobre el vertex, acompañándose a veces de mioclonias registradas sobre los músculos de la nuca y del mentón. Existen también anomalías (PP y PPO) aisladas independientes en las regiones posteriores. La hiperventilación no produce modificaciones de interés. La E.L.I. favorece la aparición de mioclonias, pero no se observa una clara fotosensibilidad.

Los registros poligráficos (EEG, EMG, ECG, PNG) ELI. Reflejos. 4023 IV. Mingograph. TV. (nº 41.443, nº 41.445, nº 41.460, nº 41.463, nº 41.470).

A la ELI no se observa una fotosensibilidad constante, sin embargo a veces se acompaña de algunas mioclonias, tanto más evidentes cuando la enferma mantiene los brazos extendidos; en dicha posición se observan de tanto en cuando algunas caídas de los brazos que parecen ser debidas, más a una inhibición que a una mioclonia.

Electromiograma: aparecen algunas mioclonias parcelares en reposo, ya sean síncronas o asíncronas, sobre los músculos agonistas y antagonistas.

Se realizan varias pruebas: dedo-nariz, prueba de Barany, etc, y se observa una contracción muscular irregular. El registro sobre el Mingograph: posibilidad de períodos de silencio síncronos sobre los músculos agonistas y antagonistas de los miembros explorados.



La inyección IV de RO-4023 (1 mg) hace desaparecer las anomalías a tipo de PP y PPO, pero deja persistir (quizás aumentar) las anomalías lentas de predominio anterior. Aparecen algunas actividades rápidas medicamentosas. En regiones posteriores se observa la existencia de algunas puntas independientes que en ocasiones predominan en hemisferio derecho. Desde el punto de vista clínico, la niña está mucho más despierta, más sonriente y comunicativa.

Los reflejos osteotendinosos no producen modificaciones.

Registro poligráfico de sueño espontáneo nocturno (nº 41.493) Crisis electroclínica. Los rasgos EEG de vigilia son superponibles a los anteriores. Se sigue observando algunas mioclonias parcelares en reposo, pero prácticamente no hay mioclonias masivas. En el adormecimiento se observa una disminución de las anomalías, en número y en amplitud. Las fases de sueño son difíciles de precisar; sin embargo se pueden distinguir fases de sueño lento con muchos potenciales delta y descargas de PP hipersíncronas en forma de breves brotes, seguidos o no de una onda lenta. Se pueden distinguir fases de sueño MOR durante las cuales hay una desaparición casi total de las anomalías persistiendo actividades theta en vertex y puntas aisladas e independientes en ambos hemisferios, con predominio en regiones centrales; Los movimientos oculares rápidos son escasos y no aparecen en forma de brotes.

De madrugada (hacia las  $4\frac{1}{2}$  horas), las descargas se hacen muy numerosas y aumentan progresivamente, presentando después una crisis electroclínica caracterizada por:

- Desde el punto de vista clínico: sacudidas generalizadas de un minuto de duración; al finalizar presenta una respiración estertorosa.
- Desde el punto de vista electroencefalográfico: se observa la aparición de PP cada vez más numerosas, al principio asociadas a ondas lentas de poca amplitud, después el ritmo de puntas se hace más continuo y al final aparecen PPO (duración 1 m.). Después aparecen ondas delta de 1 Hz, monomorfas, predominando netamente en regiones anteriores, mientras que paulatinamente van apareciendo PP y PPO rápidas.
- Desde el punto de vista EMG: el comienzo de la crisis aparecen mioclonias masivas, seguidas de una actividad de tipo tónico durante unos segundos y por una fase vibratoria clónica rápida para finalizar con clonias espaciadas, alrededor de 3/seg.

Después la paciente se despierta y hay numerosas PP subcontínuas difusas.

Se le hizo otro registro de SUEÑO control (1 mes más tarde), sin que se objetivara ninguna modificación. Los rasgos EEG de vigilia y sueño son superponibles al anterior. El sueño, sigue estando muy desorganizado. El registro de los músculos deltoides y el del mentón, ponen en evidencia gran número de mioclonias sin relación aparente con las descargas.

Registro poligráfico -Tests- 4023 IV (nº 41.578) :

a) Antes de la inyección: Los trazados se caracterizan como los precedentes, por

númerosas anomalías a tipo de P y PP rápidas, tanto difusas como focalizadas.

Los diferentes tests que fueron practicados muestran que el sujeto responde muy mal, con error y retraso.

b) La inyección de Clonacepan (2 cc.), disminuye el número de anomalías en particular las poli-puntas difusas. Persisten aunque con menor frecuencia las anomalías independientes sobre las regiones posteriores de ambos hemisferios.

c) Después de la inyección, el sujeto responde netamente mejor a los tests. El mioclonus de acción persiste aún después de la inyección. Después, de forma progresiva, van reapareciendo las anomalías.

#### Otras exploraciones complementarias:

Todos los análisis biológicos (VS, hemograma, azotemia, glucemia, calcemia, fosforemia, fosfatasas alcalinas, análisis orina, tests toxoplasmosis, mucopolisacáridos urinarios, electroforesis de proteínas, trombolastograma, etc), son normales.

Rx de cráneo, normal.

Tomografía Axial Computarizada (TAC), normal.

Fondo de ojo, normal.

Electroretinograma: patológico. No hay respuesta a la luz escotópica y, hay una gran alteración a la luz fotópica, evocando una degeneración tapeto-retiniana bilateral.

P.E.V.: Imposible de realizar debido al gran número de anomalías del tipo de F, PP y PPO sobre los trazados EEG.

Los padres no aceptaron la biopsia cortical, temiendo por el shock psicológico de su hija. Es por lo que primero hicimos:

-Biopsia muscular : normal.

-Biopsia cutánea : normal (permite eliminar la hipótesis de una ceroidolipofus-  
cinosis).

Al final era casi seguro que se trataba de una E.M.P.L., en la cual el pronóstico es muy sombrío y para la que no existe tratamiento, aparte de las medicaciones que disminuyen la frecuencia de las crisis y atenuan el síndrome mioclónico.

Se intentó el tratamiento con Pretonina asociada a un inhibidor de la decarboxilasa, para mejorar el cuadro mioclónico, pero no tuvo éxito. El tratamiento de salida, fué a base de barbitúricos y Clonacepan.

A la salida del Centro, las crisis son raras y el cuadro mioclónico no es muy intenso; a pesar del gran deterioro intelectual, la enferma conserva una cierta autonomía.

Muere el 24.IV.1.976 en Cannes y la autopsia confirma la existencia de numerosos cuerpos de inclusión de LAFORA, en las neuronas del cortex frontal, que por otra parte muestra una intensa rarefacción neuronal con desorganización citoarquitectónica.

Fragmento de miocardio : inclusiones de LAFORA.

Fragmento hepático : negativo.

OBSERVACION N° 12

OUL. MAA..... K (Fig. 17 )

Khedja es la cuarta de 7 hermanos, hija de padres consanguíneos (primos hermanos). El tercer hermano, muere a los 19 años después de haber presentado un cuadro de crisis convulsivas, mioclonias y demencia (Es la observación n° 18, a la que nos referiremos más adelante).

Nacida el 18.XI.1.958, de embarazo y parto normal. La madre refiere un discreto retraso motor. No hay más antecedentes patológicos personales, ni familiares.

A los doce años, la enferma presenta una pérdida de conocimiento (no fué observada por la familia y, se desconocen los detalles).

Al cabo de un año, comienzan a aparecer mioclonias de acción y a instaurarse un cuadro de regresión intelectual, observándose también la existencia de alucinaciones visuales.

En agosto de 1.975 (a los 16½ años), tiene otra crisis de pérdida de conocimiento con caída al suelo, rigidez generalizada, sangraba por la boca y emitía un fuerte ronquido.....". (Fué tratada con Nobrium). A partir de entonces, comienza a presentar crisis frecuentes, de iguales características, alternando períodos con crisis diarias, con otros de crisis esporádicas. Fué tratada con medicaciones diversas (Gardenal, Aparoxal, Haldol, Artane, Noziman,.....etc), sin que se obtuviera una mejoría evidente,

solamente con el Clonazepan, se logró un discreto control temporal de las crisis.

A los 17½ años ingresa en el Centre Saint Paul.

Durante su estancia, presenta dos crisis convulsivas; una de ellas, fué observada por nosotros y, se trataba de "una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada de predominio derecho".

Aparte de las crisis, presentaba un síndrome mioclónico discreto. Las mioclonias parcelares en reposo eran raras. Las mioclonias de actitud y de intención eran frecuentes constituyendo un gran impedimento para la vida diaria.

A este síndrome mioclónico, se añadía un síndrome cerebeloso (que le impedía prácticamente la marcha sin apoyo), y un discreto síndrome piramidal izquierdo.

Además la enferma tiene una cara inespresiva (sin mímica) y prácticamente no presenta actividades espontáneas si no es estimulada; quizás esto corresponde al estado de obnubilación permanente en que se encuentra. A veces es capaz de responder a cuestiones simples, pero con extrema lentitud.

Las pruebas complementarias: Análisis biológicos, Fondo de ojo , Rx de cráneo, son normales.

El registro EEG se caracteriza por una actividad bioeléctrica cerebral de fondo muy degradada, a 4 Hz, con muy escasa reactividad a la apertura y cierre de párpados, y sobre todo por la existencia de descargas muy numerosas de poli-puntas y poli-puntas ondas rápidas, bilaterales, de predominio en las regiones posteriores de am-

bos hemisferios y, aparentemente infraclínicas.

La hiperventilación, la E.L.I., la estimulación sonora intermitente, y el estudio de los reflejos osteotendinosos, no provocan ninguna modificación en el EEG.

El registro poligráfico pone en evidencia escasas mioclonias de reposo y, sobre todo confirma la existencia de mioclonias de actitud y de intención, sin correspondencia con las anomalías electroencefalográficas. Durante este registro, la E.L.I. provoca la aparición de puntas y poli-puntas generalizadas.

El clonazepan intravenoso provoca una gran disminución del número de anomalías en el EEG, y la enterma está más despierta, respondiendo mejor a las preguntas, pero siguen persistiendo las mioclonias intencionales.

El registro poligráfico de sueño espontáneo nocturno (nº 43.784), pone en evidencia la dificultad en poder precisar las diferentes fases de sueño lento, porque no hay elementos fisiológicos del sueño que permita identificarlas. Es posible todavía identificar dos tipos de sueño: un sueño lento y un sueño rápido (PMO).

Las anomalías durante el adormecimiento y en fase de sueño lento, están constituidas por descargas generalizadas de PP y PPO rápidas agrupadas en breves brotes y, predominando en las regiones medias y posteriores, aparentemente infraclínicas. Durante el PMO, se observa una casi desaparición de las anomalías, persistiendo solamente algunas anomalías focales independientes en las regiones posteriores de ambos hemisferios.

Este cuadro electroclínico, la consanguinidad de los padres, la existencia de un síndrome idéntico en el hermano mayor, hacía pensar que se trataba de un síndrome de Unverricht-Lundborg con cuerpos de LAFORA. Los padres aceptan la biopsia cerebral y, así se confirma la existencia de cuerpos de inclusión de LAFORA en los fragmentos estudiados.



OBSERVACION Nº 13

MART ..... J.M.

Nacido el 25.XII.1.956 en Saint Eloy les Mines (Francia).

No hay antecedentes patológicos familiares maternos, pero los del padre son difíciles de precisar porque es hijo natural y se desconoce su paternidad; por lo tanto tampoco se puede descartar la consanguinidad familiar (Ver árbol genealógico pag. 119 )

Es el primogénito de dos hermanos. En buen estado de salud hasta febrero de 1.969 (12 años), en que presenta una crisis durante un partido de rugby "caída al suelo y pérdida de conciencia.....", no se saben más detalles, pero el médico que le asistió dijo que se trataba de una crisis comicial. El EEG mostraba una actividad de fondo normal y al final de la HPV aparecía un brote de punta onda lenta difusa. Se le puso un tratamiento con Fenobarbital, Di-N-propil acetato sodico e Hidantoinas.

A los seis meses tuvo otra crisis, "estaba como ausente, mirada perdida..... , se cayó al suelo sin conocimiento y presentó algunas sacudidas a nivel de los cuatro miembros, después se quedó dormido ".....

En Febrero del 1.970 tiene otra crisis. El EEG sigue mostrando una actividad de fondo normal; pero el elemento característico del trazado está constituido por la aparición de brotes de PP y PPO difusas, apareciendo de forma espontánea y a la E.L.I. Al cabo de dos meses, ya se observa un enlentecimiento de la actividad de fondo, que se achaca al tratamiento.

Hasta el año 1.975 siguió presentando varias crisis por año. Durante este tiempo, no hubo cambios importantes ni en el tratamiento, ni en los rasgos electroencefalográficos, ni en el comportamiento.

En 1.976, comienza a presentar sacudidas mioclónicas en miembros, parcelares y masivas, que a veces llegan a tirarle al suelo y predominan por la mañana. También presenta episodios en que parece estar "ausente". Sobre el comportamiento parece estar menos dormido, pero la disminución del rendimiento escolar se acentúa, y tiene que repetir curso. El EEG sigue mostrando una actividad de fondo lenta y numerosas descargas de PO y PPO generalizadas, la ELI aumenta claramente el número de paroxismos. La tomografía axial computarizada, es normal. En este año, se le cambia el tratamiento en varias ocasiones sin obtenerse mejoría, por el contrario, hay una agravación.

En Enero de 1.977 viene al Centre Saint Paul .

Las funciones intelectuales parecen estar alteradas discretamente.

Motricidad: está imposibilitado en los movimientos finos que exigen una atención, estos movimientos desencadenan una serie de mioclonias , ya sean parcelares o difusas.

Pares craneales (N), Reflejos osteotendinosos (N), Sensibilidades (N). No síndrome cerebeloso. No Babinski, No Hoffman. . . .

Joven de 20 años con un cuadro mioclónico, crisis convulsivas y afectación de las funciones intelectuales.

Los registros EEG, se caracterizan por una actividad bioeléctrica cerebral de fondo degradada a 6-7 Hz, a la que se asocian gran número de potenciales más lentos a 3 Hz, sin reactividad a la apertura de párpados. Llama la atención la existencia de numerosas descargas de P y PP rápidas ya sean amplias y difusas, o aisladas e independientes sobre las regiones centro-parietales de ambos hemisferios (La apertura de párpados parece favorecer la aparición de descargas). La HPV no produce modificaciones de interés. La ELI provoca la aparición de amplias descargas de PP rápidas, que se acompañan a veces de pequeñas sacudidas en miembros superiores.

Registros poligráficos. (EEG-EMG-TV-4023 IV-TESTS).

Desde el punto de vista EMG, destaca la presencia de numerosas mioclonias parciales, ya sean en reposo, ya sean al hacer movimientos voluntarios y contrarresistencia. Se constata la existencia de una gran fotosensibilidad electroclínica con numerosas sacudidas axiales y segmentarias.

La inyección de 4023 IV (0,40 mg) produce una neta disminución de las descargas (pero no llegan a desaparecer de forma absoluta) y un discreto enlentecimiento de la actividad de fondo. Es difícil valorar el efecto del fármaco sobre los movimientos anormales. Se observa una desaparición de la fotosensibilidad aún  $\frac{1}{2}$  hora después de la inyección. Los Tests parecen tener una mejor resolución.

El registro poligráfico de sueño espontáneo nocturno, pone en evidencia:

- En el adormecimiento se observa una discreta activación de las descargas generalizadas a tipo de PP rápidas, aparentemente infraclínicas que persisten discretamente durante el sueño lento. Es imposible diferenciar las diferentes fases de sueño lento debido a la ausencia total de elementos fisiológicos del mismo.

- En la fase de movimientos oculares rápidos (PMO) hay una desaparición de las anomalías generalizadas y, se ponen en evidencia anomalías focales independientes (PP) en las regiones parieto-occipitales de ambos hemisferios. La PMO está representada en un 25% del tiempo total de sueño.

- Al despertar hay una neta activación de las anomalías, en comparación con las que se observan en la vigilia que precede al sueño.

Una biopsia cerebral esteroataxica (25.I.1.977), puso en evidencia numerosos cuerpos de inclusión de LAFORA en las neuronas y sus prolongaciones.

OBSERVACION N° 14

MART.....C.

Varón, nacido el 30.IX.1.958 en St. Eloy les Mines, es el hermano menor de Jean Michèl (observación anterior, n° 13).

No hay antecedentes patológicos (personales y familiares) conocidos.

Ha sido un niño inteligente y vivo, con muy buena escolaridad hasta los 13 años, en que tuvo su primera crisis: "tuvo un mareo, se cayó de la bicicleta.... y no pudo volver a montar...." (no se conocen más detalles). A partir de entonces, los padres consultan con el médico porque Claude no se entiende bien ni con su familia, ni con el ambiente que le rodea (sobre todo desde que ha tenido la crisis y se identifica con la enfermedad de su hermano).

A los 4 meses, tiene una segunda crisis, durante un partido de baloncesto "caída al suelo sin conocimiento y sacudidas clónicas generalizadas..... seguida de sopor postcrítico". Se le hace un EEG, que muestra un ritmo de fondo a 9 Hz, con brotes de P, PO y PPO generalizados de muy breve duración (espontáneos, durante la HPV y durante la ELI). Se le pone un tratamiento con barbitúricos, hidantoinas y di-n-propil acetato sódico, logrando controlar las crisis. En este tiempo, su carácter cambia (coincide con el comienzo de la pubertad); primeramente en clase se vuelve revoltoso, descarado..., aunque todavía trabaja bien. No acepta las limitaciones que le produce la en-

fermedad en el terreno deportivo y se vuelve muy agresivo.

En 1.974, tuvo 4 crisis convulsivas generalizadas haciendo deporte. En el EEG no se objetiva ningún cambio y, sigue con el mismo tratamiento. En este período los trastornos del comportamiento se agravan, ya no trabaja en clase y tiene que repetir curso.

Al año siguiente (1.975), sigue teniendo crisis y siempre son desencadenadas por un fenómeno visual: "un balón que rueda ....., gente que corre .....". En Junio de este año, comienza a presentar mioclonias, ya sean localizadas o masivas, que en ocasiones le hacen caer al suelo y parecen agravarse con la fatiga. Sin embargo, son menos importantes que en su hermano. No se observan cambios en cuanto al comportamiento. También él, igual que su hermano, presenta episodios en que parece estar ausente... En el EEG, presentaba menos descargas de P, PO y PPO que en el anterior.

En 1.976, las crisis se hacen más frecuentes, las mioclonias se acentúan y los trastornos del comportamiento hacen difícil la convivencia. El EEG es de iguales características que el anterior. La tomografía axial computarizada, es normal. Se le diagnostica como una epilepsia generalizada primaria, de difícil control medicamentoso.

Es enviado a nosotros por su médico de Clermont-Ferrand, para diagnóstico y tratamiento de una epilepsia mioclónica, con discreta afectación intelectual. El 4.I.1.977  
ingresa en el CENTRE SAINT PAUL.

Exámen clínico: No parece existir déficit aparente a nivel de los miembros, por el contrario, hay una cierta lentitud en la ejecución de los movimientos finos, posiblemente por una dificultad en la comprensión. Presenta mioclonias parcelares y difusas, que se favorecen por la atención.

Los estudios EEG, se caracterizan por un ritmo de fondo de 6-7 Hz, asociado a potenciales más lentos, con escasa reactividad a la apertura y cierre de párpados. Sobre esta actividad, aparecen numerosas descargas de P y PP rápidas, ya sean organizadas en pequeños brotes difusos, ya sean independientes sobre las regiones centroparietales de ambos hemisferios. La HPV no produce modificaciones. La ELI provoca la aparición de descargas de PP rápidas difusas, sin traducción clínica evidente.

Registros poligráficos (EEG, EMG, ECG, PNG) - EMG - reflejos, ELI, Clonazepan IV, -Tests.: Desde el punto de vista electromiográfico, se observa la presencia de numerosas mioclonias parcelares de poca amplitud en reposo y, que se hacen muy evidentes en los movimientos voluntarios y, en los de contra resistencia. Los reflejos osteotendinosos no producen modificaciones.

La inyección IV de Clonazepan ( $\frac{1}{2}$  mg), hace desaparecer las descargas de P y PP, produce un enlentecimiento global de la electrogénesis cerebral, sin que se observe la aparición de ritmos rápidos medicamentosos. También se observa una desaparición de la fotosensibilidad; la ELI efectuada una  $\frac{1}{2}$  hora después de la inyección, todavía muestra una respuesta muy disminuida. Respecto a las actividades (tests), hay una me-

joría transitoria en la resolución, después de la administración del fármaco.

Registro poligráfico de sueño espontáneo nocturno: los rasgos de EEG de vigilia son análogos a los de los precedentes estudios.

EEG de sueño.- En el adormecimiento, se observa una discreta activación de las descargas, que disminuyen netamente durante el sueño lento. La fase MOR confirma la existencia de anomalías focales (P y PP de mediano voltaje) independientes, en las regiones posteriores de ambos hemisferios. Es imposible identificar las diferentes fases de sueño lento por falta de los elementos fisiológicos del mismo. Al despertar, se observa un neto aumento del número de descargas, en comparación con las de la vigilia de antes del sueño.



OBSERVACION Nº 15

HAH.....R (hermano mayor de las observaciones 3 y 4)

Primogénito de una familia de diez hermanos, hijo de padres consanguíneos.  
(el padre, era tío carnal de la madre..... -ver árbol genealógico-pag.117 )

A pesar de la falta de argumentos anatómicos, visto el contexto clínico y los resultados de la biopsia cerebral de su hermana Martine y de su hermano Patrick, nosotros pensamos que él también presentaba una epilepsia mioclónica progresiva con cuerpos de inclusión de LAFORA.

Desarrollo psicomotor normal hasta los doce años, en que comienza con una disminución del rendimiento escolar y con trastornos de carácter, que fueron el motivo de la primera consulta.

A los trece años, presenta la primera crisis "pérdida de conocimiento con caída al suelo y convulsiones generalizadas....." y, se le pone un tratamiento con barbitúricos.

La segunda crisis, fué a los 14 años, ocasionándole un traumatismo craneal. Después de esta segunda crisis, Richard deja de ir a la escuela por acentuarse los trastornos de carácter y de comportamiento. En algunas ocasiones, presenta alucinaciones visuales.

A los 15 años, el coeficiente intelectual es de 57 y; el deterioro mental es del .

47 % con trastornos de orientación espacial. Presenta numerosas crisis convulsivas, de las que no poseemos una descripción clínica detallada, pero que verdaderamente eran crisis convulsivas generalizadas de tipo clónico. También comienza a presentar mioclonias espontáneas en reposo, que progresivamente se hacen más frecuentes.

A los 17 años, llega a un estado de incapacidad total y presenta una amiotrofia difusa y hay que alimentarle por sonda. También presenta muchas mioclonias distales a nivel de los dedos y mioclonias segmentarias que ocasionan grandes desplazamientos a los miembros superiores. Las crisis van haciéndose cada vez menos numerosas. Muere a esta misma edad (17 años), en un marasmo psíco-físico.

Los registros EEG, muestran una actividad de fondo lenta (potenciales theta y delta) sin reactividad a la apertura y cierre de párpados, y descargas generalizadas de puntas y pcli-puntas rápidas, que son muy activadas por la Estimulación Luminosa Intermitente.

OBSERVACION Nº 16

LAUR..... J.C.

Hermano mayor de Patrick (observación nº 5).

Hijo de padres no consanguíneos, sin antecedentes patológicos familiares.

Buen desarrollo psicomotor hasta la edad de 10 años, en que presenta su primera crisis convulsiva, aparentemente generalizada y, un neto descenso en el rendimiento escolar. Al cabo de dos meses, tiene otra crisis convulsiva generalizada y a partir de este momento, las crisis se hacen muy frecuentes e imposibles de controlar.

A los 11 años, comienza a presentar mioclonias que progresivamente se van haciendo más frecuentes y al igual que el deterioro mental. En algunas ocasiones, el niño se había quejado de "destellos luminosos muy fuertes en los ojos, como si fueran rayos" a veces precediendo a las crisis convulsivas.

A los 12 años, ingresa en el Hospital Psiquiátrico, y al cabo de dos años, alcanza un estado de incapacidad total.

Muere a los 15 años, en un estado de mal convulsivo, después de cinco años de evolución.

OBSERVACION N° 17

RANUZ..... M

Hermana mayor de Alexandro (Observación n° 6).

Es la primogénita de tres hermanos, hijos de padres no consanguíneos.

No hay antecedentes patológicos familiares, ni personales.

Comienza a los 11 años con una disminución del rendimiento escolar y con trastornos del comportamiento.

La primera crisis convulsiva, aparece a los 13 años, y aparentemente se trata de una crisis generalizada tónico-clónica.

A los 14 años, presenta la segunda crisis, de características similares a la anterior y, la niña se queja de ver "luces" y de tener "sacudidas mioclónicas", sobre todo en miembros superiores, que le hacen muy difícil la vida diaria.

A partir de la tercera crisis (a los 15 años), se observa una gran regresión en el plano intelectual; ya no sabe escribir, ni leer.... Además de las crisis generalizadas y de las sacudidas mioclónicas, la enferma presentaba alucinaciones visuales terro-ríficas (veía animales, monstruos....). Tenía igualmente asomatognosia: impresión de que le faltaba una mano o un brazo.

También presentaba trastornos visuales de tipo agnósico o de disminución de la agudeza visual.

Las crisis se hacen muy frecuentes, llegando a ser diarias. Las mioclonias son muy numerosas, ya sean parcelares o segmentarias, arrítmicas y asíncronas.

A los 17 años llega a una incapacidad total y muere a los 21 años.

Nosotros no sabemos si a esta enferma, se le hizo una biopsia cerebral, pero tratándose de una hermana de la observación nº 6, suponemos la similitud anatómica de los dos casos.

OBSERVACION N° 18

OUL. MAAM. B.

Hermano mayor de la observación n° 12.

Es el tercero de una familia de siete hermanos, hijos de padres consanguíneos (los padres son primos hermanos).

No hay antecedentes patológicos familiares, ni personales.

A los 14 años, (estando previamente bien), tiene una crisis convulsiva generalizada, con pérdida de conocimiento y caída al suelo, de unos minutos de duración.... (no recuerdan más detalles). A partir de entonces comienzan a observar un cambio en el comportamiento del muchacho "se hace más retraído, replegándose sobre sí mismo..." los que le rodean observan que su carácter es distinto, "se ha tornado enfadado..... y a menudo irritable....".

Al cabo de un año, tiene otra crisis convulsiva, aparentemente generalizada, de características semejantes a la anterior. Es en ésta época (a los 15 años), cuando comienza a presentar sacudidas (mioclonias esporádicas parcelares y segmentarias) en reposo, que en ocasiones le tiran al suelo o le hacen tirar lo que tiene en las manos. A veces, el sujeto tiene episodios en que se queda como ausente..... A partir de entonces, las crisis se hacen muy frecuentes (imposibles de controlar), el cuadro mioclónico se hace muy intenso y, el cuadro demencial severo, llegando a los 16½ años a un estado de incapacidad total. Muere a los 19 años.

RESULTADOS: ANALISIS Y DISCUSION

RESULTADOS :

I). Aspectos clínicos

II). Datos electroencefalográficos y poligráficos



I). ASPECTOS CLINICOS :

- A). Resultados clínicos de las observaciones de la Literatura
- B). Resultados clínicos de nuestras observaciones
- C). Estudio comparativo de nuestros resultados clínicos con los  
datos de la Literatura.

A). RESULTADOS CLINICOS DE LAS OBSERVACIONES DE LA LITERATURA.

Las observaciones encontradas en la literatura (hasta el año 1975) como enfermedad de Lafora, son 52. Entre estas observaciones sólo 47 tienen una verificación necrópsica o biópsica cerebral, las otras cinco son hermanos, o sea, colaterales de estos enfermos que estaban afectos también de un síndrome de epilepsia mioclónica progresiva de evolución fatal, de breve duración.

En efecto, los datos clínicos de las 52 observaciones de la literatura y las 18 personales nuestras (de las que sólo 14 tienen biopsia o necropsia cerebral), constituyen un cuadro clínico bien definido. Sin embargo, en los 52 casos citados en la literatura, los exámenes complementarios, en especial el E.E.G., no revelan una sintomatología bien definida, que nos permita hacer el diagnóstico.

Los resultados clínicos de los casos publicados en la literatura están resumidos en el cuadro I de la página siguiente.

CUADRO II.— En este cuadro tenemos resumido los datos clínicos más importantes de las 52 observaciones publicadas en la literatura, haciendo especial hincapié en la edad de comienzo de los síntomas que caracterizan la enfermedad de Lafora y su evolución.

| E.M.P. CON CUERPOS DE INCLUSION DE LAFORA<br>(52 CASOS DE LA LITERATURA) |                              |
|--|------------------------------|
| SEXO   | 23 ♀ (44 %) y 29 ♂ (56 %)    |
| CONSANGUINIDAD   | 13                           |
| FAMILIARIDAD   | 27                           |
| TRASTORNOS PSIQUICOS   | EDAD MEDIA 13.5 A (8 - 27)   |
| PRIMERA CRISIS   | EDAD MEDIA 14.5 A (10 - 20 ) |
| COMIENZO MIOCLONIAS  | EDAD MEDIA 15.5 A (8 - 23)   |
| TRASTORNOS VISUALES  | 11 SUJETOS DE 52 (21 %)      |
| MUERTE   | EDAD MEDIA 19.5 A (16 - 26)  |
| EVOLUCION  | TIEMPO MEDIO 5.5 A ( 1 - 11) |

## B) RESULTADOS CLINICOS DE NUESTRAS OBSERVACIONES

Para simplificar la exposición primero presentamos las cifras de nuestros casos personales y entre paréntesis las de la Literatura.

### 1º. Sexo :

En nuestra casuística se trata de 11 sujetos de sexo masculino (61 %) y 7 de sexo femenino (39 %). (Los casos descritos en la Literatura fueron 29 masculinos (56%) y 23 femeninos (14 %).

Al igual que en la Literatura observamos también un predominio en varones y para saber si esta diferencia puede ser debida al azar o no realizamos una comparación de frecuencias por el criterio del  $\chi^2$

|                           | Varones | Hembras | Total |
|---------------------------|---------|---------|-------|
| Distribución teórica      | 9       | 9       | 18    |
| Distribución experimental | 11      | 7       | 18    |

$$\chi^2_{\text{experimental}} = \sum \frac{(e-t)^2}{t} = \frac{(11-9)^2}{9} + \frac{(7-9)^2}{9} = 0'888$$

En la tabla del  $\chi^2$  para  $\nu = 1$  grado de libertad y grado de seguridad de 95 % (  $p < 0,05$  )  $\chi^2_{\text{teórico}} = 3,84$

Como  $\chi^2_{\text{experimental}} < \chi^2_{\text{teórico}}$  la diferencia puede ser atribuida al

azar y por lo tanto la distribución experimental es conforme con la teórica con un grado de seguridad del 95 % (  $p < 0,05$ ) o sea que la enfermedad de LAFORA no va ligada al sexo, y las diferentes incidencias en ambos sexos son debidas al azar.

## 2º. Consanguinidad

La hemos encontrado en 6 de 11 familias estudiadas (55 %). (En la Literatura la hay en 13 de 39 familias (33,3 %).

Las 11 familias de nuestro estudio las hemos clasificado en tres grupos ( ver cuadro III) :

- a) De consanguinidad CIERTA (ver arboles genealógicos nºs: 1, 2, 3, 4, 5 y 6 en las páginas siguientes).
- b) De consanguinidad NO CONOCIDA
- c) De consanguinidad NO DETERMINABLE : (Se trata de una familia en la que el padre era hijo de padre desconocido; esta familia engloba las observaciones 13 y 14. Ver arbol genealógico nº 7).

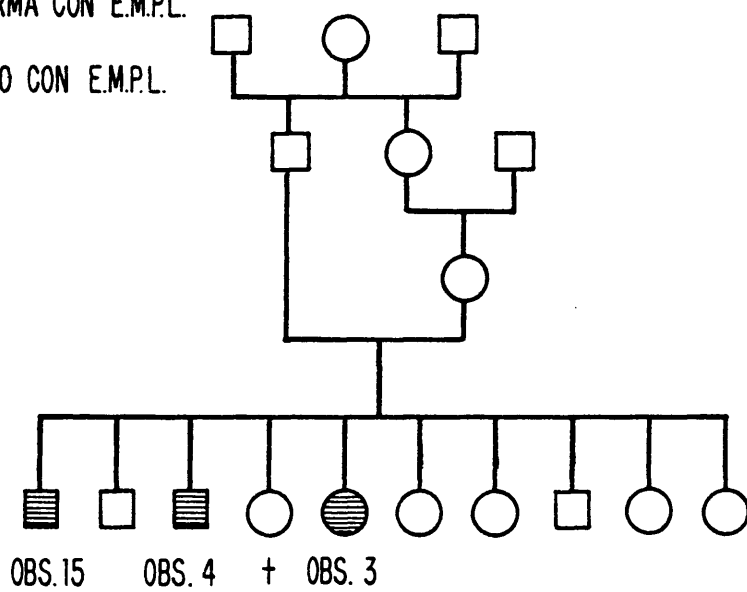
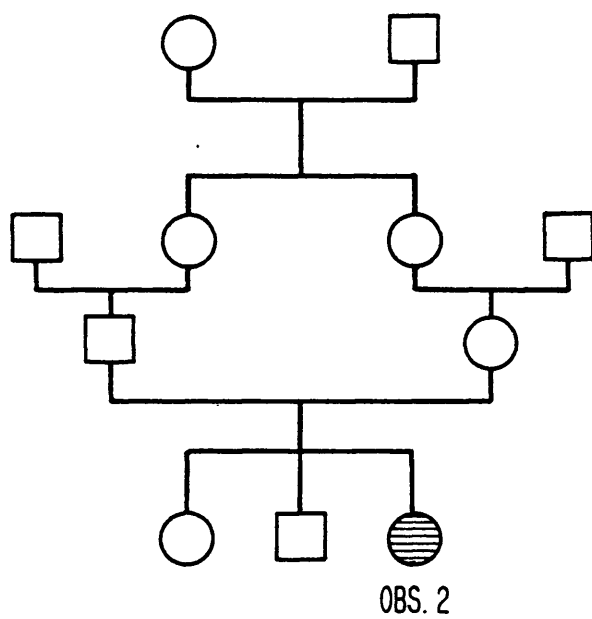
|                                   | Nº DE FAMILIAS | %  |
|-----------------------------------|----------------|----|
| CONSANGUINIDAD<br>CIERTA          | 6              | 55 |
| CONSANGUINIDAD<br>NO CONOCIDA     | 4              | 36 |
| CONSANGUINIDAD<br>NO DETERMINABLE | 1              | 9  |
| 11 (TOTAL)                        |                |    |

CUADRO III.- En este cuadro resumimos la clasificación de  
las familias estudiadas según la consanguinidad  
y el porcentaje de su incidencia.

CUADRO IV : Arriba arbol genealógico N° 1 (corresponde a la familia N° 2)

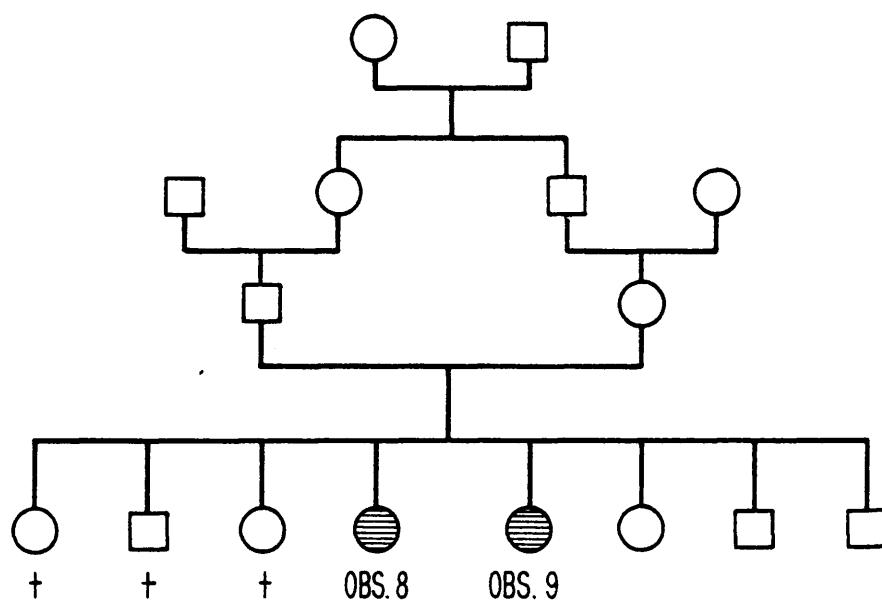
Abajo arbol genealógico N° 2 (corresponde a la familia N° 3 )



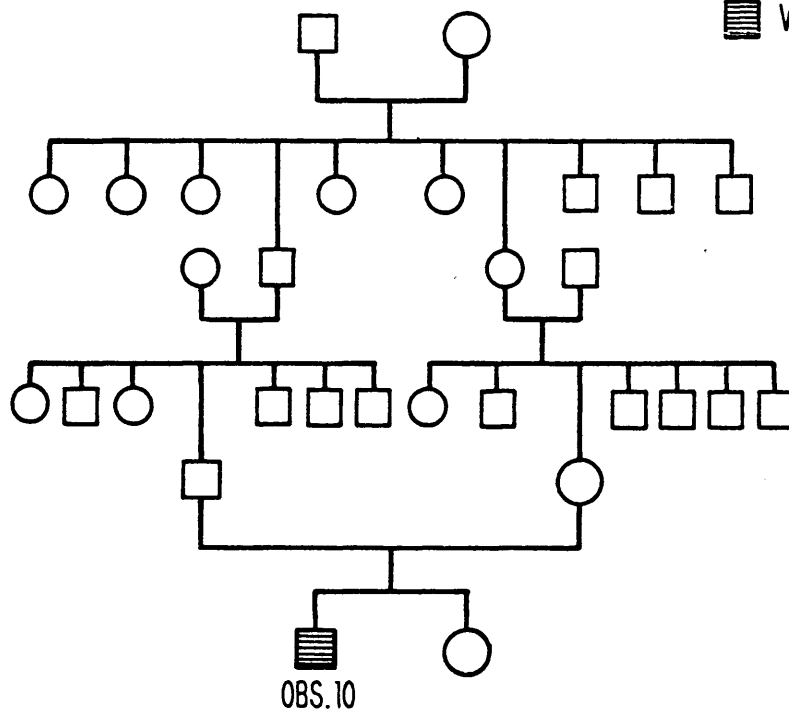


CUADRO V : Arriba arbol genealógico N° 3 (corresponde a la familia N° 7)

Abajo arbol genealógico N° 4 (corresponde a la familia N° 8.)



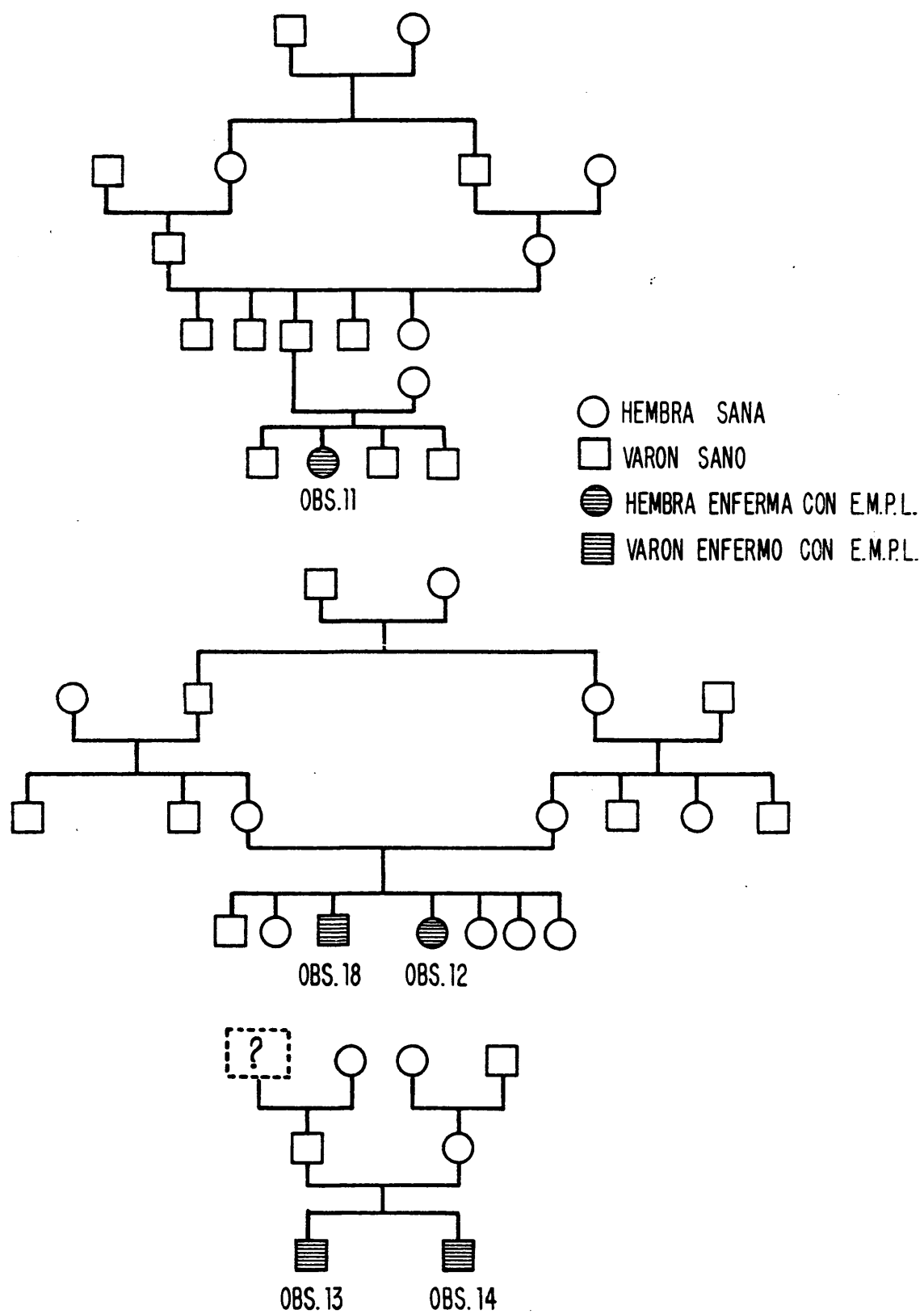
○ HEMBRA SANA  
 □ VARON SANO  
 ● HEMBRA ENFERMA CON E.M.P.L.  
 ■ VARON ENFERMO CON E.M.P.L.



CUADRO VI : Arriba árbol genealógico N° 5 (corresponde a la familia N° 9)

En medio árbol genealógico N° 6 (corresponde a la familia N°10)

Abajo árbol genealógico N° 7 (corresponde a la familia N° 11 )



En el estudio genético de esta enfermedad parece existir un factor racial, pues es mucho más frecuente en los Países Nórdicos que en los Latinos (en España por ejemplo es muy rara) como lo demuestran los estudios realizados por HARENKO (1.961) y KOSKIMIENI (1.975) presentando gran número de casos de epilepsia mioclónica progresiva que responden a los criterios clínicos de la Enfermedad de Lafora, pero que desgraciadamente no tienen verificación biopsica o necrópsica para confirmarlo, por lo que no los hemos podido utilizar dentro de las observaciones de la Literatura.

Como la epilepsia mioclónica progresiva con cuerpos de inclusión de Lafora es una enfermedad familiar que se transmite de un modo autosómico recesivo, cabría esperar hallar en los descendientes directos de unos mismos padres :

- 25 % de sujetos sanos
- 50 % de sujetos portadores de la tara genética pero sanos fenotípicamente.
- 25 % de sujetos afectados de una E.M.P.L.

Sin embargo el porcentaje de sujetos enfermos en nuestra casuística es del 39,1 % (18 sujetos enfermos de 46 miembros en 11 familias) y el de la Literatura 41 % (32 sujetos enfermos sobre 78 miembros de 19 familias de las que tenemos datos sobre los colaterales de los enfermos y permiten hacer un estudio genético). Estos porcentajes tan elevados se deben a que sólo hemos censado familias que presentaban por lo menos un miembro afecto.

### 3º. Familiaridad.

La afectación fenotípica de los ascendientes directos no ha sido encontrada jamás ni en nuestra casuística ni en los casos publicados de enfermedad de Lafora con verificación anatomopatológica, sin embargo la afectación de colaterales de estos enfermos es muy frecuente y en nuestro estudio observamos que 7 de 18 sujetos son hermanoso hermanas (En la Literatura hay 27 sobre 52 casos).

| <u>Familias</u> | <u>Nº de miembros</u> | <u>Nº de enfermos</u> |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| Nº. 1           | 1                     | 1                     |
| Nº. 2           | 3                     | 1                     |
| Nº. 3           | 10                    | 3                     |
| Nº. 4           | 5                     | 2                     |
| Nº. 5           | 3                     | 2                     |
| Nº. 6           | 1                     | 1                     |
| Nº. 7           | 8                     | 2                     |
| Nº. 8           | 2                     | 1                     |
| Nº. 9           | 4                     | 1                     |
| Nº. 10          | 7                     | 2                     |
| Nº. 11          | 2                     | 2                     |
| Total           | 46                    | 18                    |

En este trabajo de 11 familias estudiadas se observan 5 casos únicos y 13

casos familiares lo que representa el 72 % de familiaridad. (En la Literatura de 19 familias con datos genéticos hay 8 casos únicos y 24 casos familiares o sea el 75 %).

#### 4º. Comienzo de la enfermedad.

El comienzo de la enfermedad se situa en nuestros casos a una edad media de 12,58 años con edades extremas de 8 y 16,5 años (Literatura: 13,41 años de edad media, con edades límites de 8 y 23 años).

Según el síntoma con que debuta la enfermedad podemos clasificar nuestros casos estudiados en dos grupos :

a) En 12 de los 18 casos presentados (66,6 %) el primer signo de la enfermedad ha sido una crisis convulsiva generalizada (En la Literatura : 43 de 58 o sea, 74 %) etiquetada como una epilepsia banal o epilepsia generalizada primaria. En 6 de estos casos (Observaciones nº: 3, 11, 12, 13, 14, y 15) queda como fenómeno aislado, sin embargo en los otros 6 restantes (Observaciones Nº: 4, 5, 7, 10, 16 y 18) simultáneamente a la primera crisis comienzan a observarse algunos trastornos psíquicos, así como una disminución del rendimiento escolar, trastornos de carácter, etc.

b) En los 6 casos restantes (33,3 %) son los síntomas psíquicos los que constituyen la primera manifestación de la enfermedad (Observaciones Nº: 1, 2, 6, 8, 9, y 17). (En la Literatura 3 de 58 casos la enfermedad debuta por trastornos psíquicos, o sea 5,8%.



Cuando el comienzo de la sintomatología se cifra a partir de los 20 años habría que pensar en una forma menos grave del síndrome de UNVERRICHT-LUNDBORG o una llamada forma degenerativa.

#### 5º. Primera crisis epiléptica.

La primera crisis epiléptica aparece en nuestra casuística a una edad media de 13,08 años con edades extremas de 8 y 16 años. (En la Literatura: 14,5 años de edad media, con edades extremas de 10 y 20 años).

Se trata de crisis convulsivas generalizadas descritas en la Literatura como crisis tónico-clónicas de tipo gran mal, sin embargo, más adelante en los resultados poligráficos que presentamos de los episodios críticos veremos que se trata principalmente de crisis clónicas generalizadas. Estos episodios críticos iniciales pueden quedar como fenómenos aislados ya que la segunda manifestación crítica puede no aparecer hasta uno o varios años más tarde (El intervalo medio entre la primera y segunda crisis es de 11,88 meses, con intervalos extremos de 2 meses y 4 años).

Clásicamente dichas crisis se han descrito como nocturnas al comienzo de la enfermedad y sin embargo nosotros que hemos registrado un gran número de episodios críticos, sólomente 2 de 39 crisis han sido durante el sueño.

Algunos autores como DELAY (1.947), SEITELBERGER (1.961), ROGER y Cols

(I.971), etc, han señalado la presencia de "ausencias" en sus pacientes (9 % de los casos publicados). En nuestra casuística las hemos evidenciado en 4 de 18 casos estudiados (22 %) en las Observaciones N° 1, 4, 13 y 14.

#### 6º. Los trastornos psíquicos.

Los trastornos psíquicos en las E.M.P.L. forman parte de la triada sintomática que define la enfermedad y que han sido encontrados en todos los casos que nosotros hemos estudiado y en los casos publicados en la Literatura que tienen verificación anatómica.

Para nosotros las alteraciones psíquicas son de comienzo algo insidioso, instaurándose a una edad media de 13 años y dos meses, con edades extremas de 8 y 16 años y medio (Literatura : 13 años y medio de edad media y edades límites de 8 y 27 años).

Los trastornos que presentan estos enfermos revelan por una parte, un deterioro intelectual rápidamente evolutivo y, por otra parte, trastornos del comportamiento. El deterioro mental es constante y fácil de evidenciar por los diversos métodos psicométricos que permiten seguir su marcha inexorable; dicho deterioro se manifiesta frecuentemente por una disminución del rendimiento escolar , en sujetos de 8 a 16 años ,

que hasta el momento habían presentado una escolaridad normal. Dichos enfermos presentan grandes cambios de carácter. . . . " el niño hasta entonces alegre y contento, se vuelve retraído y a menudo irritable . . . . ", además parece observarse una gran bradipsiquia ( a propósito de la lentitud de ideación de estos pacientes, escribe AJURIAGUERRA en 1.954, "... que se tiene la impresión de que los sonidos escuchados tienen que pasar por circuitos muy largos antes de llegar a la esfera intelectual. . . . . ").

Algunos autores como FRANKSTEIN (1.934), BALIETTI y cols. (1.951) y JANEWAY (1.967) han descrito casos en los que las alteraciones psíquicas tenían matices esquizofrénicos; de todas formas en algunos casos, además del deterioro mental pueden observarse síntomas de aspecto psicótico. Por otra parte, PINTUS (1.937), piensa que en esta epilepsia gravemente evolutiva, los trastornos psíquicos están ligados en gran parte a la naturaleza hereditaria de la enfermedad y que deben ser bien diferenciadas de las reacciones psíquicas anormales que pueden observarse en los epilépticos. Sin embargo Van LEEUVEN y Cols. (1.950) y HARENKO y Cols. (1.961), piensan que la componente comicial es dominante, considerando este estado como una pseudodemencia comparable a la que se puede encontrar en todo epiléptico (modificación de la personalidad, lentitud de ideación, agresividad, . . . . ). Más recientemente H. EY (1.968) habla de la bipolaridad caracterial de los epilépticos y dice que es raro aún en una evolución prolongada de una epilepsia, que esta ocasione trastornos mentales crónicos graves si estos no preexistían ya.

Por nuestra parte, en todas las observaciones que presentamos, hemos podido constatar una gran bradipsiquia, trastornos de carácter y comportamiento y, un deterioro intelectual progresivo, que en un periodo evolutivo de 1 año y medio a 5 años, se llega a una fase terminal en un marasmo psíquico-físico (Estado demencial en estos adolescentes).

#### 7º) Mioclonias

Nadie pudo describir mejor las mioclonias que UNVERRICHT en 1.891 (Fig. 19) Por definición son contracciones musculares brutales e involuntarias sin modificación del estado de conciencia.

Las mioclonias masivas aparecen generalmente a una media de 2-3 años después del comienzo de la enfermedad, o sea, a una edad media de 15 años con edades extremas de 11 y 17 años (Literatura: edad media de  $15\frac{1}{2}$  años; edades extremas de 8 años y 23 años). Sin embargo hay que decir que el comienzo de las mioclonias parcelares, es a menudo difícil de precisar en los datos de la anamnesis.

Las mioclonias son constantes en todos nuestros casos, sin embargo, en grados muy diversos y variables. En la literatura sólo están ausentes en el caso de BUDULS y WILDE ( 1938 ) y en uno de los enfermos de SEITELBERGER ( 1961 ).

Desde UNVERRICHT (1.891), se clasifican las mioclonias en elementales y complejas, según que afecten un haz muscular, varios haces o varios músculos y que en consecuencia no ocasionen o sí un desplazamiento segmentario. Estas últimas son frecuentes,

pudiendo provocar el lanzamiento de objetos, caídas brutales..... haciendo imposible e impidiendo en algunos enfermos, llevar una vida normal.

Las mioclonias de la enfermedad de LAFORA, se caracterizan por :

- Su brutalidad (son bruscas, frecuentes, breves y anárquicas).
- Son generalmente bilaterales, asimétricas, asíncronas y sobre todo, arrítmicas.

Su intensidad es muy variable de un enfermo a otro, así que mientras en algunos enfermos su discreción necesita un examen minucioso para ponerlas en evidencia, en otros casos dominan el cuadro clínico.

Las mioclonias son igualmente muy variables en un mismo enfermo: son muy irregulares en el tiempo, apareciendo más o menos por periodos, con días buenos y días malos (que acaban presentando una crisis convulsiva generalizada). Por otra parte son influenciadas (aumentan) por la emoción, los movimientos voluntarios y la estimulación luminosa intermitente; Sin embargo se atenuan y tienden a desaparecer durante el sueño.

Todas las partes del cuerpo son afectadas por las mioclonias, pero más frecuentemente se afectan los miembros superiores y la cara con mioclonias perioculares, peribucales, etc.

#### 8º) Síntomas visuales.

Quisiéramos insistir sobre la alta incidencia de trastornos visuales en nuestros pacientes: 15 de 18 sujetos ( 83 % ) han presentado en algún momento de su evolución síntomas visuales, (en la Literatura sólo aparecen en 11 de 52 casos, o sea, en el 21%),

los cuales se manifiestan como :

- Alucinaciones visuales (animales, monstruos terroríficos..... etc) con o sin disminución de conciencia, en las observaciones número: 2, 4, 8, etc.
- Disminución transitoria de la visión en las observaciones número: 1, 8, 9, etc.

No haremos hincapié sobre el mecanismo de éste fenómeno pero sí señalaremos el interés eventual en el plano diagnóstico.

#### 9º) Signos neurológicos secundarios.

Otros signos neurológicos secundarios hemos encontrado de una forma muy arbitraria en nuestras observaciones al igual que en los casos de la Literatura. De todas formas esta semiología es rara y no ayuda al diagnóstico. Tales signos pueden ser :

- Signos cerebelosos: lo más frecuente es la ataxia, la disartria y el temblor intencional que suelen ser discretos (Observaciones: 4, 5, 8, 9, 10, 11 y 12).
- Signos de afectación piramidal: tales como hiperreflexia y respuesta plantar en extensión no son muy frecuentes, nosotros los encontramos en 5 de 18 casos (Observaciones: 1, 2, 8, 9 y 10) y en la Literatura viene citado en algunos enfermos así como en los de LAFORA (1.923), MARCHAND (1.934), CARO (1.940) ROGER (1.971), etc.

| CASOS | S. CEREBELOSOS | S. PIRAMIDALES | S. EXTRAPIRAMIDALES |
|-------|----------------|----------------|---------------------|
| 1     |                | +              | +                   |
| 2     |                | +              | +                   |
| 3     |                |                | +                   |
| 4     |                |                | +                   |
| 5     | +              |                | +                   |
| 6     |                |                | +                   |
| 7     |                |                | +                   |
| 8     | +              | +              | +                   |
| 9     | +              | +              |                     |
| 10    | +              |                | +                   |
| 11    | +              |                |                     |
| 12    | +              | +              | +                   |
| 13    |                |                |                     |
| 14    |                |                |                     |
| 15    |                |                |                     |
| 16    |                |                | +                   |
| 17    |                |                | +                   |
| 18    |                |                |                     |

- Discreta afectación extrapiramidal (hipertonía extrapiramidal) que aparece en la mayoría de los casos casi al mismo tiempo que las mioclonias.

10º. Incapacidad total.

La incapacidad total es la norma en todos estos enfermos, apareciendo alrededor de unos 4 años del comienzo de la enfermedad, a una edad media de  $15\frac{1}{2}$  años en nuestra casuística (edades extremas de 13 y 18 años). En los casos publicados en la Literatura no está reseñado este parámetro.

11º. Muerte.

La muerte sobreviene en nuestros pacientes a una edad media de 17,3 años (con edades extremas de 15 y 21 años) después de un período de evolución de 4,3 años (tiempos extremos de 2 y 10 años). (En la Literatura : la muerte es a una edad media de  $19\frac{1}{2}$  años, con edades extremas de 16 y 26 años y una evolución media de  $5\frac{1}{2}$  años).

Todos los datos que acabamos de exponer aquí de nuestras observaciones personales están resumidos en los cuadros siguientes VIII y IX.



CUADRO VIII : En este cuadro y en el siguiente ( IX ) vienen resumidos  
todos los datos clínicos de los 18 casos estudiados.

| Nº | NOMBRE     | SEXO          | CONSANGUINIDAD | FAMILIARIDAD | EVOLUCION AÑOS | CUERPOS DE LAFORA |
|----|------------|---------------|----------------|--------------|----------------|-------------------|
| 1  | FAL...N.   | ♀             | -              | -            | 4              | +                 |
| 2  | GRAS...G.  | ♂             | +              | -            | 4 1/2          | +                 |
| 3  | HAH...M.   | ♀             | +              | ♂ ♂          | 4              | +                 |
| 4  | HAH...P.   | ♂             | +              | ♂ ♀          | 3              | +                 |
| 5  | LAUR...P.  | ♂             | -              | ♂            | 8              | +                 |
| 6  | RAN...A.   | ♂             | -              | ♀            | 4              | +                 |
| 7  | SA...MA.   | ♂             | -              | -            | 5              | +                 |
| 8  | CON...F.   | ♀             | +              | ♀            | 2 1/2          | +                 |
| 9  | CON...C.   | ♀             | +              | ♀            | 2              | +                 |
| 10 | PAJ...JL.  | ♂             | +              | -            | 4<br>VIVE      | +                 |
| 11 | FORV...C.  | ♀             | +              | -            | 5 1/2          | +                 |
| 12 | OUL...M.   | ♀             | +              | ♂            | 5 1/2<br>VIVE  | +                 |
| 13 | MART...JM. | ♂             | ?              | ♂            | 6<br>VIVE      | +                 |
| 14 | MART...C.  | ♂             | ?              | ♂            | 5<br>VIVE      | +                 |
| 15 | HAH...R.   | ♂             | +              | ♀ ♂          | 4              | ...               |
| 16 | LAUR...JC. | ♂             | -              | ♂            | 5              | ...               |
| 17 | RAN...L.   | ♀             | -              | ♂            | 10             | ...               |
| 18 | OUL...B.   | ♂             | -              | ♀            | 4              | ...               |
|    |            | 7 ♀ y<br>11 ♂ | 62,2 %         |              | 4,3            |                   |

CUADRO IX : En este cuadro y en el anterior ( VIII ) vienen resumidos  
los resultados clínicos de los 18 casos estudiados.

| Nº | NOMBRE       | COMIENZO DE LOS TRASTORNOS PSIQUICOS | 1ª CRISIS | INTERVALO DE LA 2ª CRISIS | COMIENZO DE LAS MIOCLONIAS | TRASTORNOS VISUALES | DEMENCIA (INCAPACIDAD TOTAL) | MUERTE       |
|----|--------------|--------------------------------------|-----------|---------------------------|----------------------------|---------------------|------------------------------|--------------|
| 1  | FAL., N.     | 12 AÑOS                              | 13 AÑOS   | 9 MESES                   | 13 AÑOS                    | +                   | 14 AÑOS                      | 16 AÑOS      |
| 2  | GRAS., G.    | 12 AÑOS                              | 14 1/2 A. | 12 M.                     | 15 A.                      | +                   | 15 1/2 A.                    | 16 1/2 A.    |
| 3  | HAH., M.     | 13 A.                                | 12 A.     | 12 M.                     | 14 A.                      | +                   | 15 A.                        | 16 A.        |
| 4  | HAH., P.     | 16 1/2 A.                            | 16 1/2 A. | 2 M.                      | 17 A.                      | +                   | 18 A.                        | 19 A.        |
| 5  | LAUR., P.    | 8 A.                                 | 8 A.      | 48 M.                     | 12 A.                      | +                   | 13 A.                        | 16 A.        |
| 6  | RAN., A.     | 12 A.                                | 13 1/2 A. | 3 M.                      | 15 A.                      | ?                   | 16 A.                        | 16 A.        |
| 7  | SA., M. A.   | 15 A.                                | 15 A.     | 6 M.                      | 17 A.                      | ?                   | 18 1/2 A.                    | 20 A.        |
| 8  | CON., F.     | 16 A.                                | 16 1/2 A. | 3 M.                      | 17 A.                      | +                   | 18 A.                        | 18 1/2 A.    |
| 9  | CON., C.     | 14 1/2 A.                            | 15 A.     | 2 M.                      | 15 A.                      | +                   | 16 A.                        | 16 1/2 A.    |
| 10 | PAJ., J. L.  | 14 A.                                | 14 A.     | 18 M.                     | 15 A.                      | +                   | 16 1/2 A.                    | VIVE 18 A.   |
| 11 | FORV., C.    | 14 A.                                | 11 1/2 A. | 3 M.                      | 15 A.                      | +                   | 15 A.                        | 17 A.        |
| 12 | OUL., M.     | 13 A.                                | 12 A.     | 48 M.                     | 13 A.                      | +                   | 14 A.                        | VIVE (14 A.) |
| 13 | MART., J. M. | 14 A.                                | 12 A.     | 6 M.                      | 19 A.                      | +                   | --                           | VIVE         |
| 14 | MART., C.    | 14 A.                                | 13 A.     | 4 M.                      | 17 A.                      | +                   | --                           | VIVE         |
| 15 | HAH., R.     | 13 A.                                | 12 A.     | 12 M.                     | 15 A.                      | +                   | 16 A.                        | 17 A.        |
| 16 | LAUR., J. C. | 10 A.                                | 10 A.     | 2 M.                      | 11 A.                      | +                   | 14 A.                        | 15 A.        |
| 17 | RAN., L.     | 11 A.                                | 13 A.     | 12 M.                     | 15 A.                      | +                   | 17 A.                        | 21 A.        |
| 18 | OUL., B.     | 14 A.                                | 14 A.     | 12 M.                     | 15 A.                      | ?                   | 16 1/2 A.                    | 19 A.        |
|    |              | 13,11 A.                             | 13,08 A.  | 11,7 M.                   | 15 A.                      | 15/18               | 15,8 A.                      | 17,3 A.      |

E.M.P. CONCUERPOS DE INCLUSION DE LAFORA

| 18 CASOS PERSONALES          | 52 CASOS DE LA LITERATURA     |                             |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 7 0 (38.8 %) y 11 0 (61.2 %) | SEXO                          | 23 0 (44 %) 29 0 (56 %)     |
| 55 % (EN 6 DE 11 FAMILIAS)   | CONSANGUINIDAD                | 48 % (EN 13 DE 27 FAMILIAS) |
| 7 DE 18 CASOS                | FAMILIARIDAD                  | 27 SOBRE 52 CASOS           |
| 13.1 A. (8-16.5 AÑOS)        | COMIENZO TRASTORNOS PSIQUICOS | 13.5 AÑOS 8 - 27            |
| 13 A. (8-16.5 AÑOS)          | PRIMERA CRISIS                | 14.5 AÑOS 10 - 20           |
| 11.7 MESES (2 - 48 MESES     | INTERVALO DE LA 2ª CRISIS     | -                           |
| 15 AÑOS (11 - 19 AÑOS)       | COMIENZO MIOCLONIAS           | 15.5 AÑOS 8 - 23            |
| 15 SUJETOS (83 %)            | TRASTORNOS VISUALES           | 11 SUJETOS (21 %)           |
| 15.8 AÑOS (13 - 21 AÑOS)     | DEMENCIA, INCAPACIDAD TOTAL   | -                           |
| 17.3 AÑOS (15 - 21 AÑOS)     | MUERTE                        | 19.5 AÑOS 16 - 26           |
| 4.3 AÑOS ( 2 - 10 AÑOS)      | EVOLUCION                     | 5.5 AÑOS 1 - 11             |

C). ESTUDIO COMPARATIVO DE NUESTROS RESULTADOS CLINICOS  
CON LOS DATOS DE LA LITERATURA.

1º. SEXO : Como se trata de un carácter cualitativo hacemos la comparación de frecuencias (tantos por ciento) por el criterio del  $\chi^2$

|                           | Varones | Hembras | Total |
|---------------------------|---------|---------|-------|
| Distribución teórica      | 10,08   | 7,92    | 18    |
| Distribución experimental | 11      | 7       | 18    |

Si se cumpliera la proporción teórica (44 % de hembras y 56 % de varones) deberíamos haber encontrado en nuestro experimento 7,92 hembras y 10,08 varones respectivamente.

Comparamos las distribuciones experimental y teórica por el criterio del

$$\chi^2_{\text{experimental}} = \sum \frac{(e - t)^2}{t} = \frac{(11 - 10,08)^2}{10,08} = 0,19$$

$$\chi^2_{\text{teórico para } \nu = 1 \text{ y } p < 0,05} = 3,84$$

Como  $\chi^2_{\text{experimental}} < \chi^2_{\text{teórico}}$  la diferencia puede ser atribuida al azar y por tanto nuestra distribución experimental por sexos es conforme con la teórica con  $p < 0,05$ .

2º. CONSANGUINIDAD: Para el estudio de este carácter se han individualizado las familias.

Como se trata de un carácter cualitativo la comparación de frecuencias (tantos por ciento) se realiza por el criterio del  $\chi^2$

|                             | familias<br>consanguíneas | familias<br>no consanguíneas | Total |
|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|-------|
| Distribución teórica :      | 4,8                       | 5,2                          | 10    |
| Distribución experimental : | 6                         | 4                            | 10    |

Si se cumpliera la proporción teórica (48 %) deberían haber aparecido 4,8 familias consanguíneas y 5,2 familias no consanguíneas (es decir el 48 % y el 52 % respectivamente).

Comparando las distribuciones experimental y teórica por el criterio del tenemos:

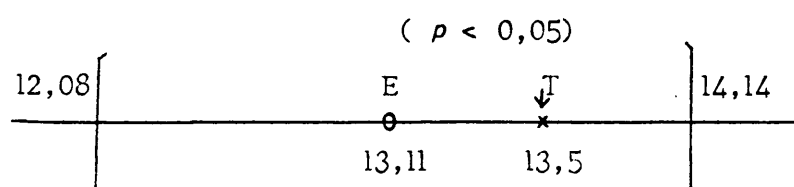
$$\chi^2 \text{ experimental} = \sum \frac{(e-t)^2}{t} = \frac{(6-4,8)^2}{4,8} + \frac{(4-5,2)^2}{5,2} = 0,58$$

Si vamos a la tabla del  $\chi^2$  para 1 grado de libertad y 95 % de seguridad ( $p < 0,05$ )  
teorico = 3,84

Como  $\chi^2$  experimental es menor que  $\chi^2$  teórico, la diferencia puede ser atribuida al azar y, por lo tanto, la distribución experimental es conforme con la teórica ( $p < 0,05$ ).

### 3º. EDAD DE COMIENZO DE LOS TRANSTORNOS PSIQUICOS

- Edad media de la muestra teórica : 13,5 años ( T )
- Edad media de la muestra experimental : 13,11 años ( E )



Intervalo de confianza de la muestra experimental (E):

$$\text{Error standard de la media} = S_m = \frac{\sqrt{V}}{\sqrt{n-1}} = \frac{2,0176}{\sqrt{18-1}} = 0,4893$$

Tabla de STUDENT (por ser una muestra menor de 30 elementos) para grados de libertad  $\nu = 17$  y grado de confianza del 95 % (  $p < 0,05$  )  $t = 2,11$

$$\text{Intervalo de confianza : } 13,11 \pm 2,11 \cdot 0,4893 = \begin{matrix} 14,14 \text{ años} \\ 12,08 \text{ años} \end{matrix}$$

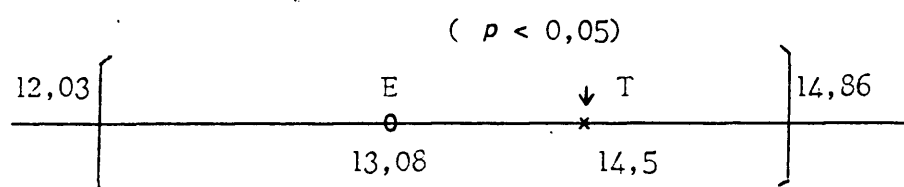
Como el intervalo de confianza de nuestro valor hallado (13,11) engloba el valor teórico (13,5), el experimento es conforme con la teoria descrita con  $p < 0,05$ .



#### 4º. EDAD DE LA PRIMERA CRISIS :

- Edad media de la muestra teórica : 14,5 años

- Edad media de la muestra experimental : 13,08 años



Intervalo de confianza de la muestra experimental (E) :

$$\text{Error standard de la media} = S_m = \frac{\sqrt{S}}{\sqrt{n-1}} = \frac{2,0699}{\sqrt{17}} = 0,5020$$

Tabla de STUDENT para  $\nu = 17$  grados de libertad y grado de confianza del 95 % (  $p < 0,05$  )  $t = 2,11$

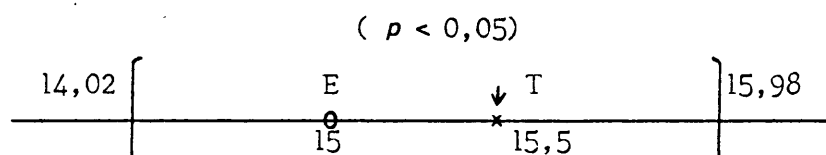
$$\text{Intervalo de confianza: } 13,08 \pm 2,11 \cdot 0,5020 = \begin{matrix} 14,86 \text{ años} \\ 12,03 \text{ años} \end{matrix}$$

Como el intervalo de confianza de nuestro valor hallado (13,08) engloba el valor teórico (14,5), el experimento es conforme con la teoría descrita con un grado de confianza del 95 % (  $p < 0,05$  ).

5º. EDAD DE COMIENZO DE LAS MIOCLONIAS .

- Edad media de la muestra teórica : 15,5 años ( T )

- Edad media de la muestra experimental : 15 años ( E )



Intervalo de confianza de la muestra experimental (E):

$$\text{Error standard de la media} = S_m = \frac{\sqrt{V}}{\sqrt{n-1}} = \frac{1,9148}{\sqrt{17}} = 0,4644$$

Tabla de STUDENT para  $\nu = 17$  grados de libertad y grado de confianza

del 95 % (  $p < 0,05$  )  $T = 2,11$

$$\text{Intervalo de confianza : } 15 \pm 2,11 \cdot 0,4644 = \begin{matrix} 15,98 \text{ años} \\ 14,02 \text{ años} \end{matrix}$$

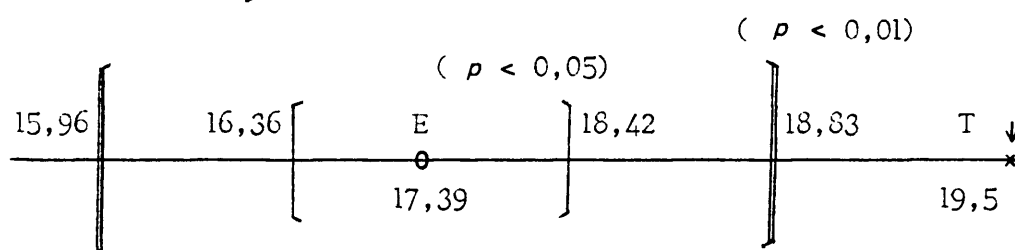
Como el intervalo de confianza de nuestro valor hallado (15) engloba al valor teórico (15,5) el experimento es conforme con la teoría descrita con un grado de confianza del 95 % (  $p < 0,05$  ).

## 6°. EDAD MEDIA A QUE SOBREVIEENE LA MUERTE.

Hemos realizado el estudio comparativo únicamente con los 14 casos cuya muerte ha sido constatada.

- Edad media de la muestra teórica : 19,5 años ( T )

- Edad media de la muestra experimental : 17,39 años ( E )



Intervalo de confianza de la muestra experimental (E):

$$\text{Error standard de la media} = S_m = \frac{1,7235}{\sqrt{14-1}} = 0,478$$

Tabla de STUDENT para  $\nu = 13$  grados de libertad y grado de confianza del 95 % (  $p < 0,05$  )  $t = 2,16$

$$\text{Intervalo de confianza : } 17,39 \pm 2,16 \cdot 0,478 = \begin{matrix} 18,42 \text{ años} \\ 16,36 \text{ años} \end{matrix}$$

Como el intervalo de confianza de nuestro valor experimental no engloba el valor teórico, veamos para un 99 % (  $p < 0,01$  )  $t = 3,01$

$$\text{Intervalo de confianza : } 17,39 \pm 3,01 \cdot 0,478 = \begin{matrix} 18,83 \text{ años} \\ 15,95 \text{ años} \end{matrix}$$

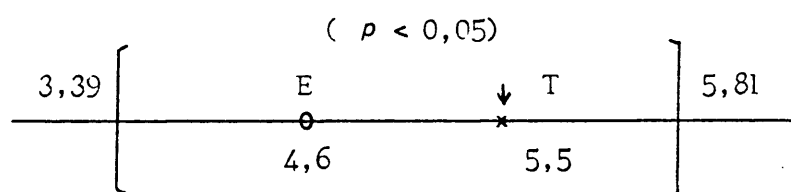
y vemos que tampoco lo engloba.

Como el intervalo de confianza de nuestro valor hallado (17,39) no engloba al valor teórico (19,5), el experimento no es conforme con la teoría descrita (  $p < 0,01$  ).

## 7º. TIEMPO MEDIO DE EVOLUCION

El estudio comparativo del tiempo medio de evolución de esta enfermedad ha sido realizado unicamente con 14 casos ya que son excluidos los cuatro que siguen vi-  
viendo.

- Tiempo de evolución medio teórico : 5,5 años
- Tiempo de evolucion medio experimental : 4,6 años



Intervalo de confianza de la muestra experimental (E) :

$$\text{Error standard de la media : } S_m = \frac{\sqrt{V}}{\sqrt{n-1}} = \frac{2,023}{\sqrt{13}} = 0,561$$

Tabla de STUDENT para  $\nu = 13$  grados de libertad y grado de confianza del

95 % (  $p < 0,05$  )  $t = 2,16$

$$\text{Intervalo de confianza : } 4,6 \pm 2,16 \cdot 0,561 = \begin{matrix} 5,81 \text{ años} \\ 3,39 \text{ años} \end{matrix}$$

Como el intervalo de confianza de nuestro valor hallado (4,6 años) engloba al  
valor teórico (5,5 años), el experimento es conforme con la teoria descrita (  $p < 0,05$  ).

### 8º. TRANSTORNOS VISUALES

Como se trata de un carácter cualitativo realizamos una comparación de frecuencias por el criterio del  $\chi^2$

|                           | con transtornos visuales | sin transtornos visuales | Total |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| Distribución teórica      | 3,78                     | 14,22                    | 18    |
| Distribución experimental | 15                       | 3                        | 18    |

Si se cumpliera la proporción teórica de incidencia de transtornos visuales (21 %) deberían haber aparecido 3,78 en vez de 15

$$\chi^2_{\text{experimental}} = \sum \frac{(e-t)^2}{t} = \frac{(15-3,78)^2}{3,78} + \frac{(3-14,22)^2}{14,22} = 42,15$$

$$\chi^2_{\text{teorico para } \nu = 1 \text{ y } p < 0,001} = 10,83$$

Como  $\chi^2_{\text{experimental}}$  es mayor que  $\chi^2_{\text{teórico}}$ , la diferencia no puede ser atribuida al azar y, por lo tanto, nuestra distribución experimental de transtornos visuales no está conforme con la teorica con un grado de seguridad del 99,9 % (  $p < 0,001$  ).

II).- DATOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS Y POLIGRAFICOS

- A) EEG de vigilia
- B) EEG de sueño
- C) Poligrafía de las mioclonias
- D) Datos poligráficos de las crisis epilépticas

## RESULTADOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS Y POLIGRAFICOS :

Vamos a describir los caracteres de la actividad bioeléctrica cerebral de los enfermos que presentan una E.M.P. con cuerpos de inclusión de LAFORA (Lafora y Glueck, 1.911 ; Lafora 1.913 y Lafora 1.923 ).

Los registros han sido realizados en el periodo de estado de la enfermedad, es decir, uno, dos o tres años después del comienzo de la misma. En una observación, tuvimos la oportunidad de tener la evolución desde dos años antes del comienzo de la enfermedad, ya que era el hermano pequeño de una de las observaciones de nuestra casuística. (Caso nº 3).

### A). EEG DE VIGILIA

#### Actividad bioeléctrica cerebral de fondo.

En el periodo inicial de la enfermedad:

En todos los casos que hemos podido seguir desde la aparición del primer síntoma de la enfermedad (cinco observaciones), ya se observa una degradación de la actividad de fondo posterior, que se muestra enlentecida con un predominio de frecuencia theta (Figs. 1 y 4) y, con escasa reactividad a la apertura y cierre de párpados.

En el periodo de estado de la enfermedad:

La electrogénesis cerebral de fondo es lenta y compleja, está representada básicamente por frecuencias theta a 4-5 Hz de unos 30 a 70 microvoltios de amplitud, que aparecen de forma difusa sobre los dos hemisferios, de morfología y voltaje idénticos, cualquiera que sea la zona explorada (Fig. 2 ), en ocasiones, se asocian potenciales más lentos de la banda delta , ya sea de una forma esporádica u organizados en brotes de predominio en regiones centrales y medias (Fig. 3 y 5 ). Dicha actividad no se modifica a la apertura y cierre de párpados y no se observa prácticamente ningún tipo de reactividad frente a los diferentes estímulos sensoriales.



Fig. 1.-

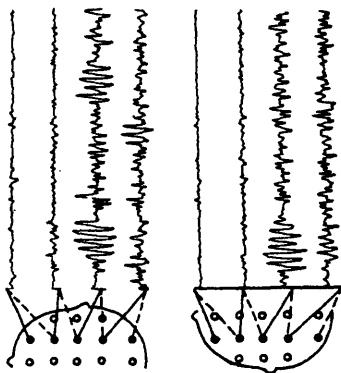
LAUR, P.

Evolución de la electrogénesis cerebral de fondo en reposo:

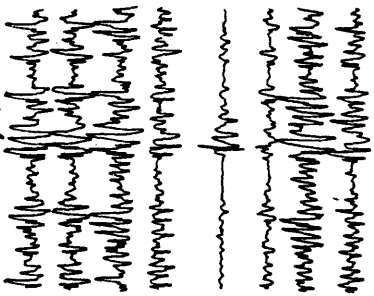
Se observa un rápido enlentecimiento de la actividad de fondo, ya muy evidente un año después de la primera crisis.

Las descargas paroxísticas a tipo de puntas-ondas degradadas que se observan a los 9 años, se van haciendo más lentas a los 10 años, disminuyendo después para dar paso a descargas de puntas rápidas, que aparecen, ya sea de forma aislada o en breves brotes.

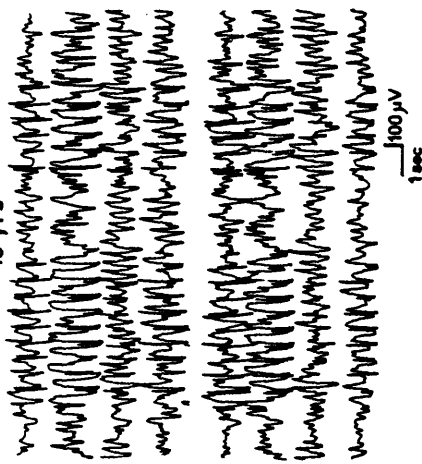
8 yrs (1st SEIZURE)



9 yrs

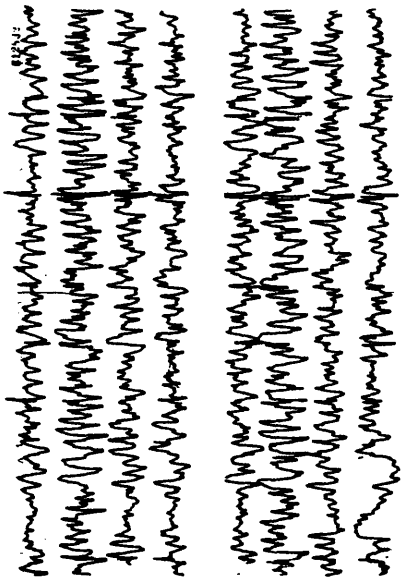


10 yrs

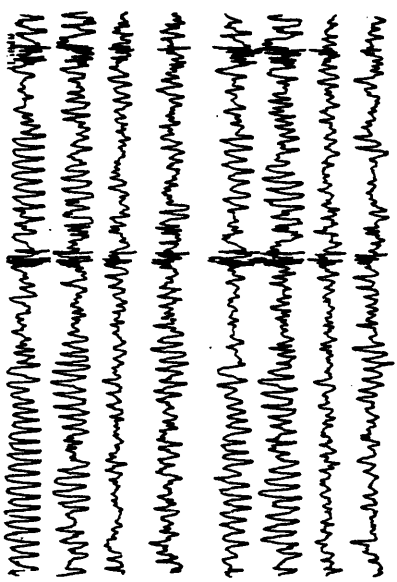


100  $\mu$ V  
1 sec

11 yrs



12 yrs (2nd SEIZURE, 4 yrs before death)



LAUR... PAT

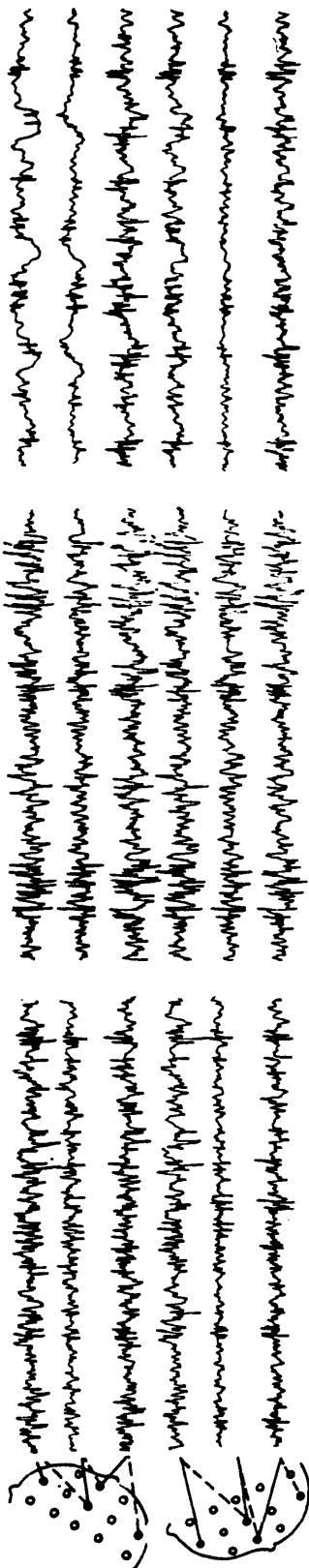
C.S.P.

Fig. 2.-

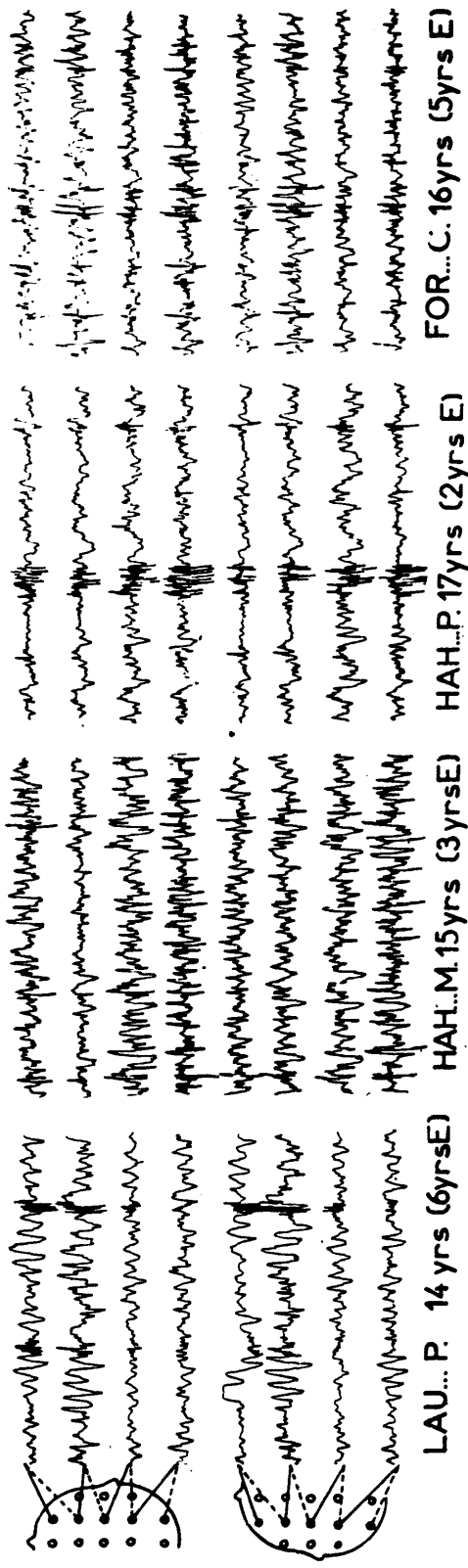
ASPECTOS DEL E.E.G. EN REPOSO DE 7 CASOS DE  
ENFERMEDAD DE LAFORA, en diferentes momentos de ~~ev~~olución  
(entre 2 y 6 años).

La actividad bioeléctrica cerebral de fondo, está mal organizada y las frecuencias theta y delta (sin reactividad), constituyen la actividad dominante.

Las anomalías están constituidas por puntas y polipuntas rápidas, a veces difusas y simétricas, pero más frecuentemente asimétricas o asincrónicas y de predominio en regiones centrales y posteriores.



Fz-Cz  
 RAN...A. 16yrs (4yrs E)  
 FAL...N. 15yrs (3yrs E)  
 GRA...G. 16yrs (4yrs E)  
 2 sec 100  $\mu$ V

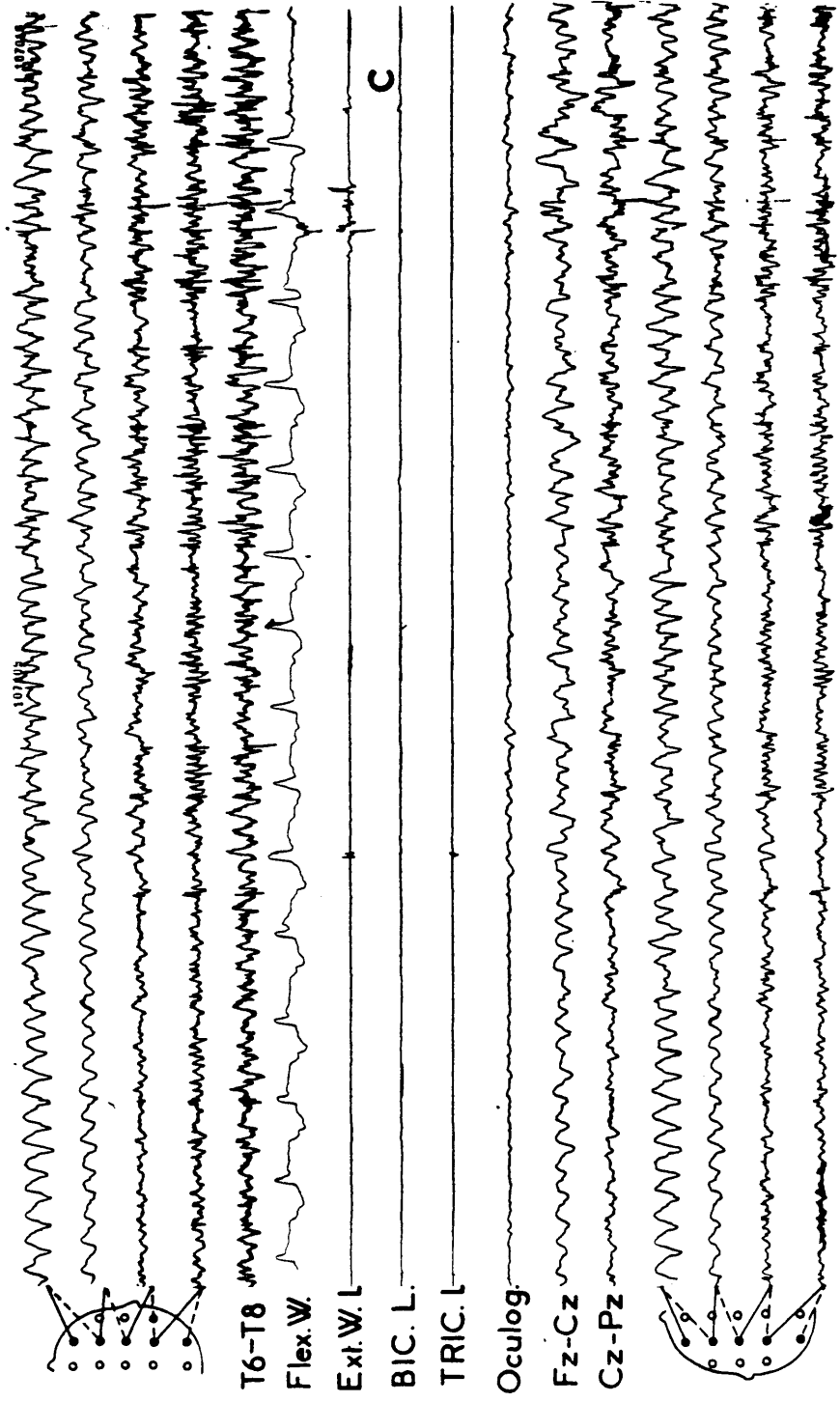


LAU...P. 14yrs (6yrs E)  
 HAH...M. 15yrs (3yrs E)  
 HAH...P. 17yrs (2yrs E)  
 FOR...C. 16yrs (5yrs E)

Fig. 3.-

Otros aspectos del E.E.G. en reposo:

En regiones anteriores aparece una actividad rítmica delta monomorfa, en forma de largos brotes y arreactiva a cualquier estímulo sensorial.



FOR... C. 16, 1/2 (5 yrs E) CSP 41493

b). Anomalías intercríticas.

En todas las observaciones de nuestra casuística, el elemento que caracteriza el registro electroencefalográfico es la aparición de anomalías irritativas a tipo de puntas, polipuntas y polipuntas-ondas, que pueden ser focales y generalizadas, y que son reencontradas en todos los períodos evolutivos de la enfermedad (en un caso, la observación nº 3, dichas anomalías ya están presentes un año antes de presentar el primer síntoma (Fig. 4).

Anomalías focales: Están constituidas principalmente por descargas de puntas y polipuntas rápidas, aisladas o agrupadas en breves brotes, de predominio en regiones parieto-occipitales e independientes en ambos hemisferios. (Figs.5, 3 y 2).

Anomalías generalizadas: Se trata de descargas de puntas, polipuntas y polipuntas onda generalizadas a ambos hemisferios, que pueden aparecer de forma aislada o agrupadas en brotes de poca duración. En ocasiones estas anomalías presentan un claro predominio en regiones posteriores. (Figs.4 y 2).

Reactividad de estos grafoelementos: En 7 de nuestros casos, la apertura de párpados provoca la aparición de un mayor número de anomalías a tipo de puntas y polipuntas rápidas y, sin embargo, el cerrar los párpados produce una disminución de las mismas. (Fig. 7).

Fig. 4.-

Evolución de las anomalías intercríticas:

Vemos que en este caso (Obs. nº 3) están presentes aún un año antes del primer síntoma de la enfermedad, que fué una crisis convulsiva generalizada.



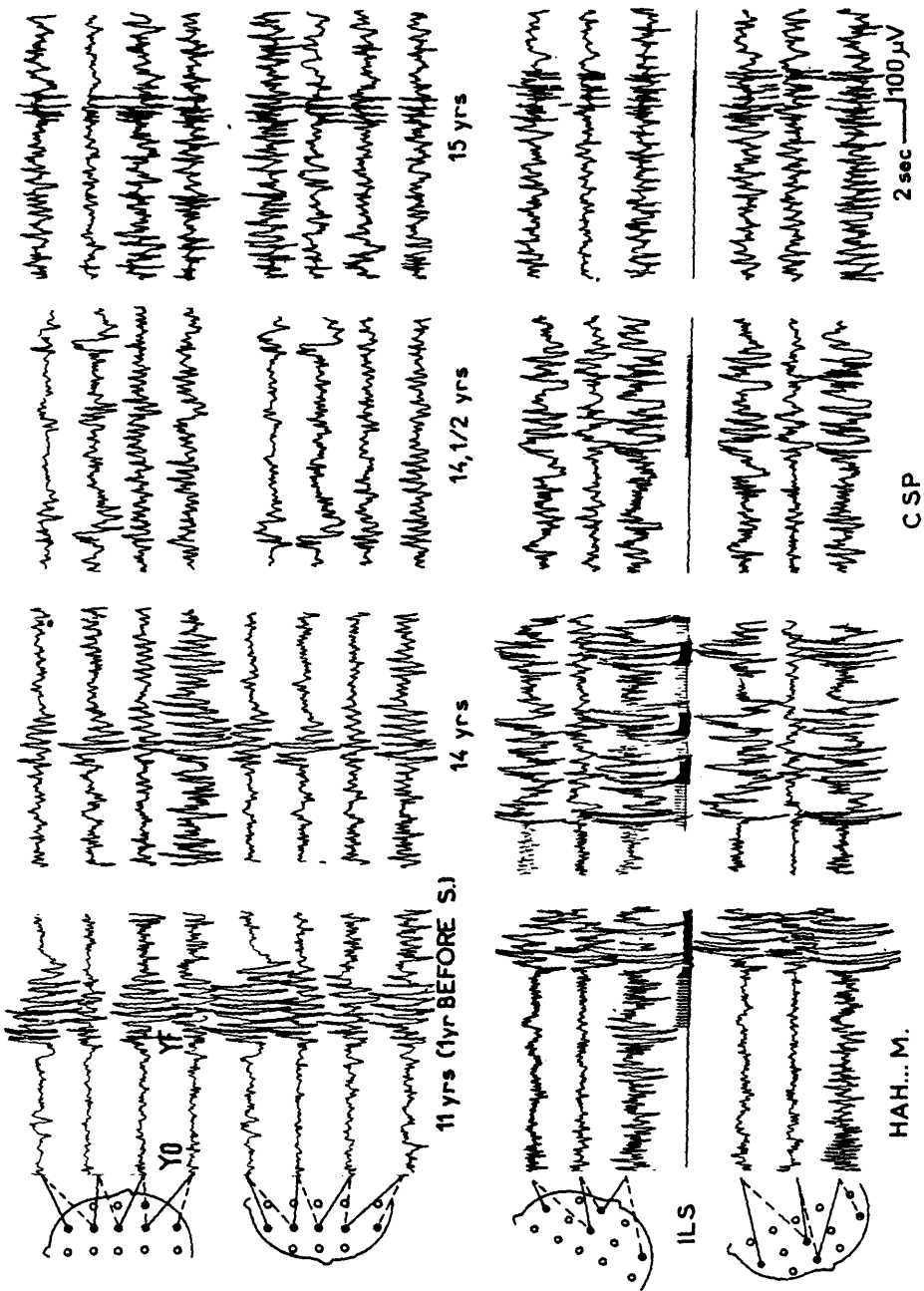
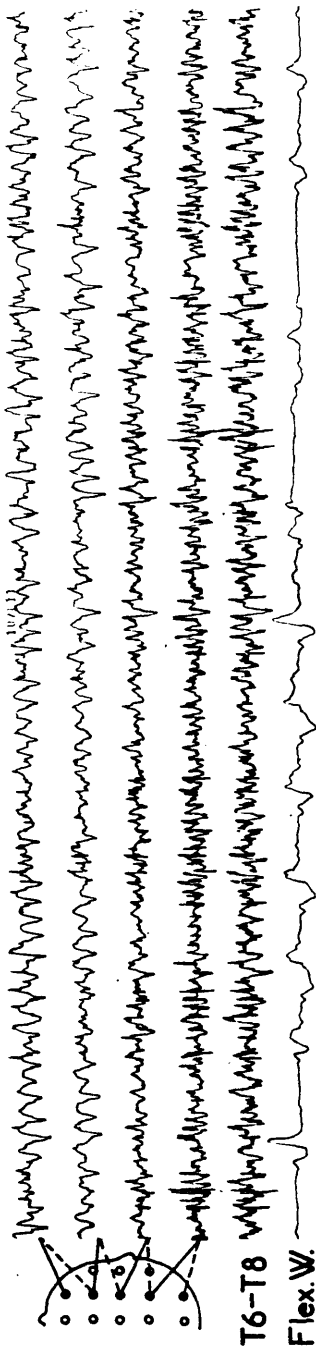


Fig. 5.-

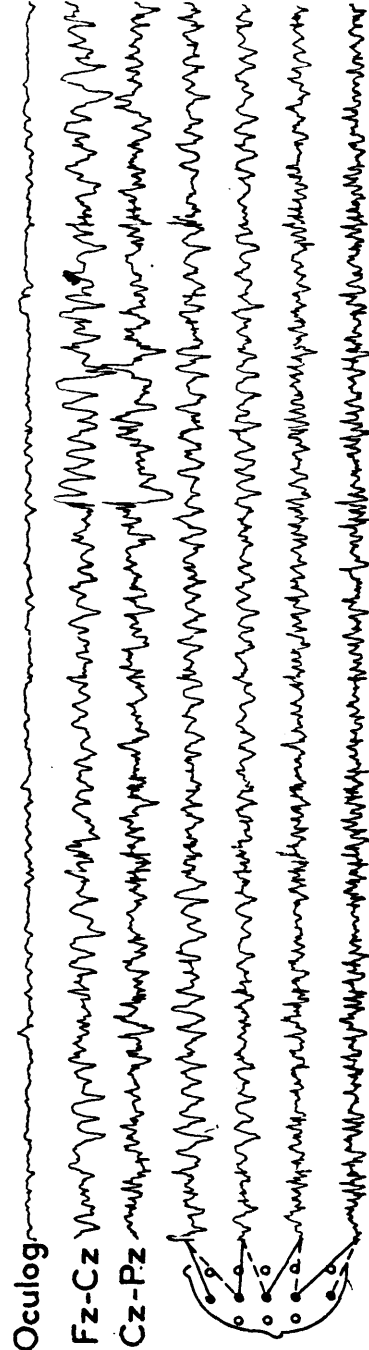
Anomalías ir ritativas focales intercríticas:

Están constituidas por descargas de puntas y poli-puntas rápidas de claro predominio en regiones parieto-occipitales y que aparecen de forma independiente de ambos hemisferios.



Ext. W. I. \_\_\_\_\_  
BIC. L. \_\_\_\_\_  
TRIC. I. \_\_\_\_\_

D



Oculog

FOR... C. 16, 1/2 (5 yrs E) CSP 41493

1 sec 100  $\mu$ V

Fig. 6.-

Anomalías intercríticas y su variabilidad:

En esta figura, podemos observar dos muestras de un mismo estudio EEG en reposo, viendo la distinta incidencia de las anomalías.

La E.L.I., muestra una clara fotosensibilidad.

Los EMG, evidencian la existencia de numerosas mioclonías parcelares esporádicas.

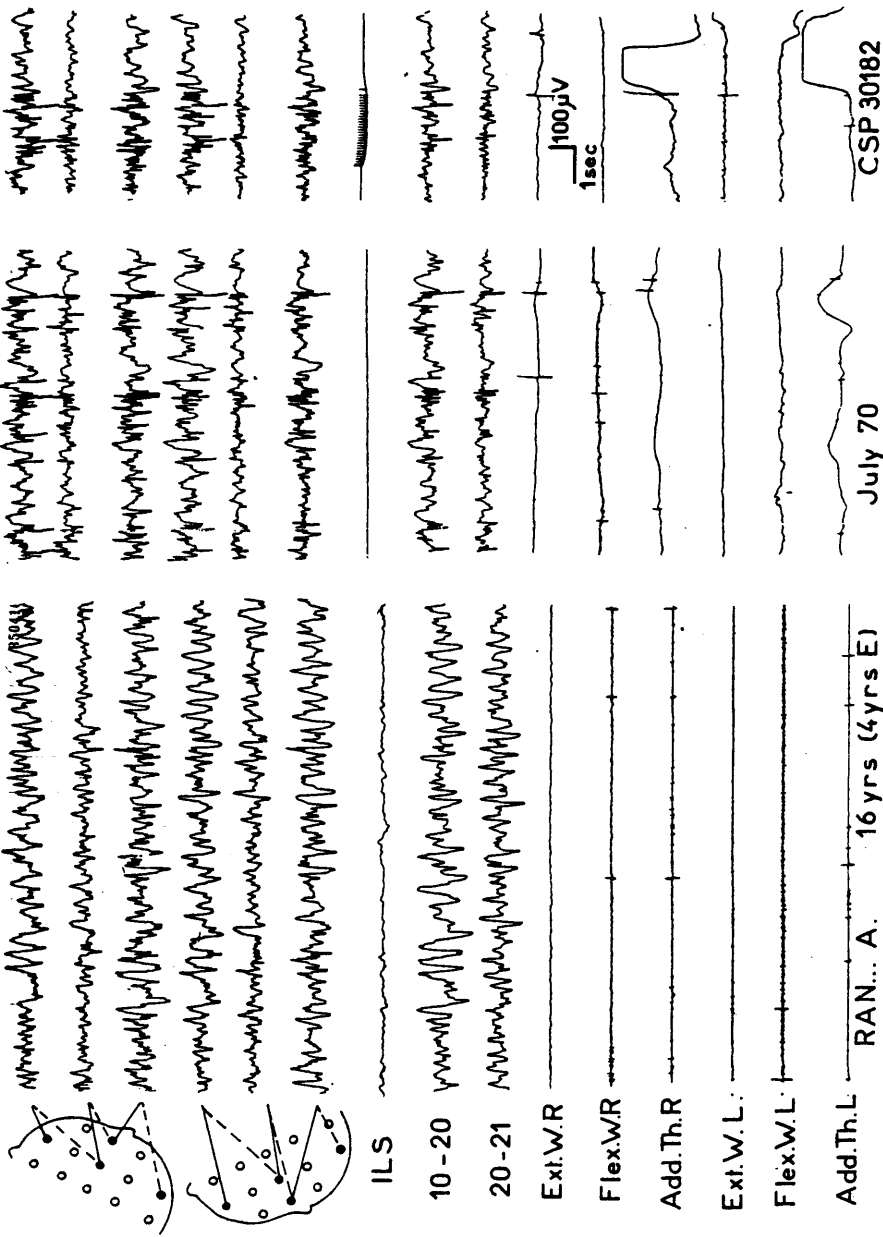
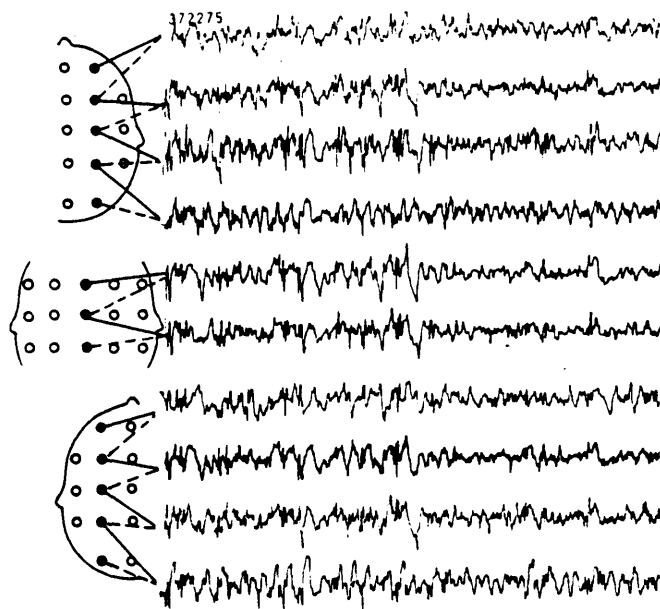


Fig . 7.-

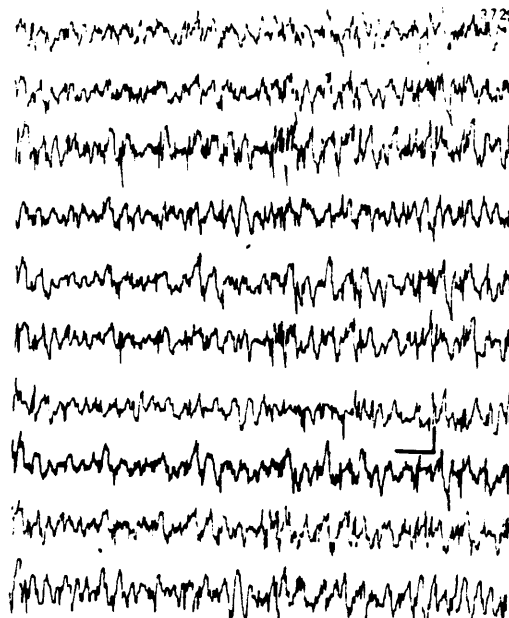
Reactividad de las anomalías irritativas intercríticas :

En estos dos casos (Observaciones 11 y 12), observamos que el cierre de párpados provoca una disminución de anomalías y, que la apertura de los mismos provoca un gran incremento de descargas de puntas y polipuntas.

OULD. HA...K. 18 yrs



CSP 43784 / 76



E. OPEN



E. CLOSED



E. OPEN



FOR... C.

16 yrs



CSP 41493/75

c). Fotosensibilidad.

Es un fenómeno constante en todas nuestras observaciones, que está presente desde el comienzo de la enfermedad (Fig. 8) y persiste a lo largo de toda la evolución. Sin embargo dicha respuesta paroxística a la estimulación luminosa intermitente (E.L.I) es muy variable de un enfermo a otro (Fig. 9) y de un día para otro en un mismo enfermo.

Algunos fármacos antiepilépticos como el Diazepan y el Clonazepan IV, bloquean temporalmente la fotosensibilidad.

Las respuestas a la E.L.I. pueden aparecer a todas las frecuencias:

- A frecuencia lenta (Fig.10) la E.L.I. provoca a cada destello, una respuesta cortical a tipo de punta muy rápida, que clínicamente se acompaña a veces de mioclonias.
- A frecuencia rápida (Fig. 8, 10 y 11) provoca la aparición de polipuntas rápidas ya sea de forma difusa en ambos hemisferios o de predominio en regiones posteriores y, pudiendo acompañarse de sacudidas clónicas generalizadas (Fig. 8 ).

Hay que notar que las descargas cesan generalmente en cuanto acabamos la E.L.I pero en algunas ocasiones, ha llegado a provocar una crisis generalizada (Fig. 29 ) aparentemente tónico-clónica aunque la fase tónica parece corresponder a un periodo vibratorio.



Fig. 8.-

LAUR, P.

La E.L.I. a la edad de 8 años, en el momento de la primera crisis, provoca a veces la aparición de puntas ondas de predominio anterior, pero realmente son escasas.

La fotosensibilidad, sobre todo a frecuencias rápidas, se hace más evidente hacia los 9 años, y a partir de los 12 años, cada destello de la E.L.I., provoca la aparición de polipuntas rápidas, que se acompañan de clonias generalizadas.

Hay que destacar aquí también, la deterioración evidente de la actividad de fondo (enlentecimiento y actividades lentas difusas).

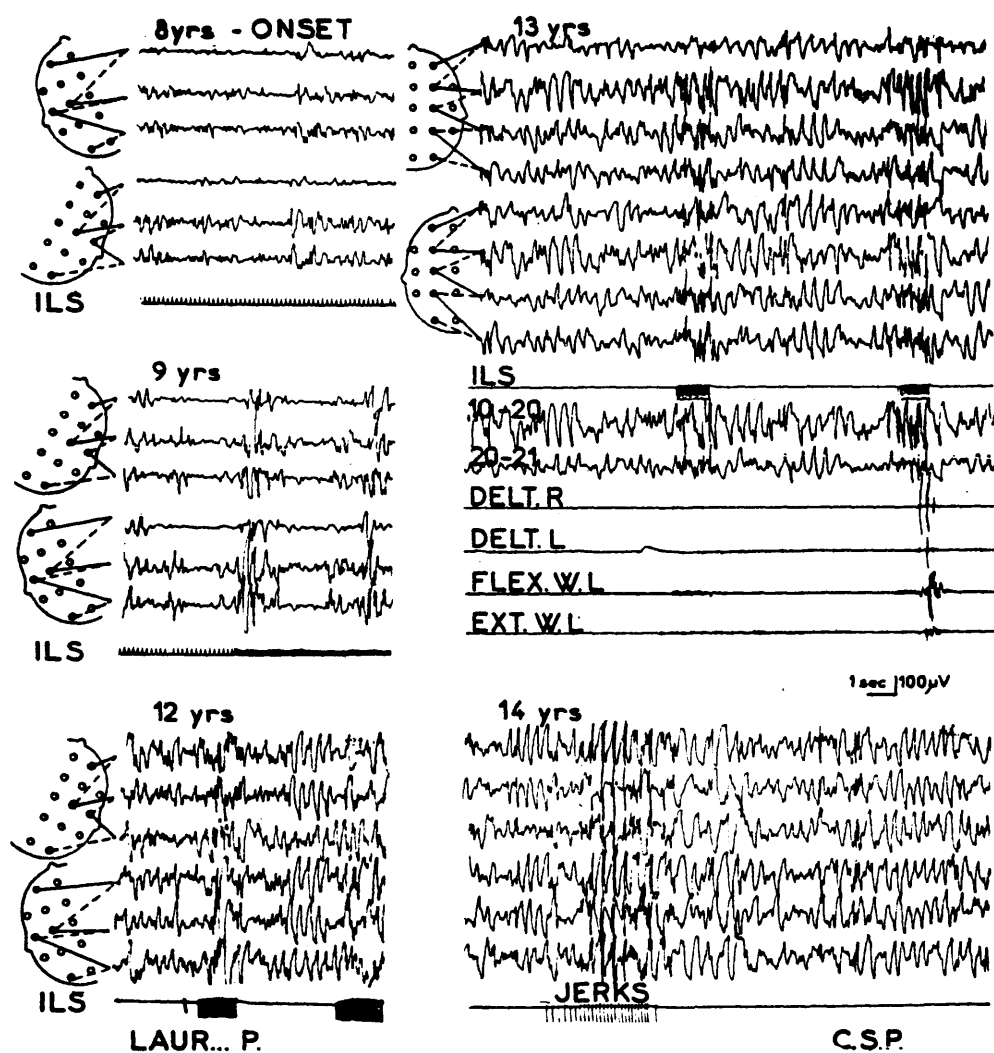


Fig. 9.-

ASPECTOS EEG DE LAS RESPUESTAS A LA ESTIMULACION  
LUMINOSA INTERMITENTE A DIFERENTES FRECUENCIAS.

Las respuestas están constituidas por polipuntas rápidas difusas a ambos hemisferios de predominio posterior y raramente por descargas generalizadas de polipuntas-ondas.

Hay que destacar también que estas descargas se paran en cuando acaba la E.L.I.

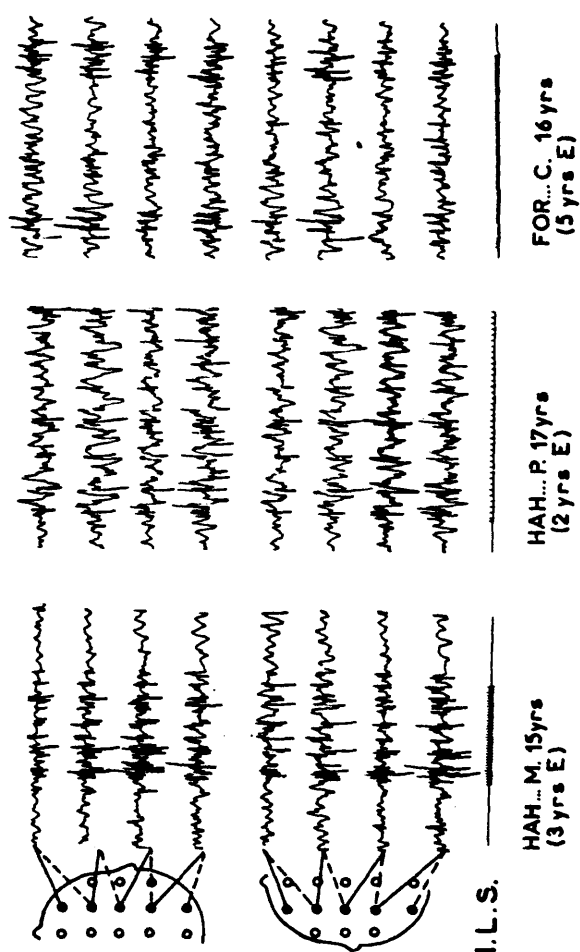
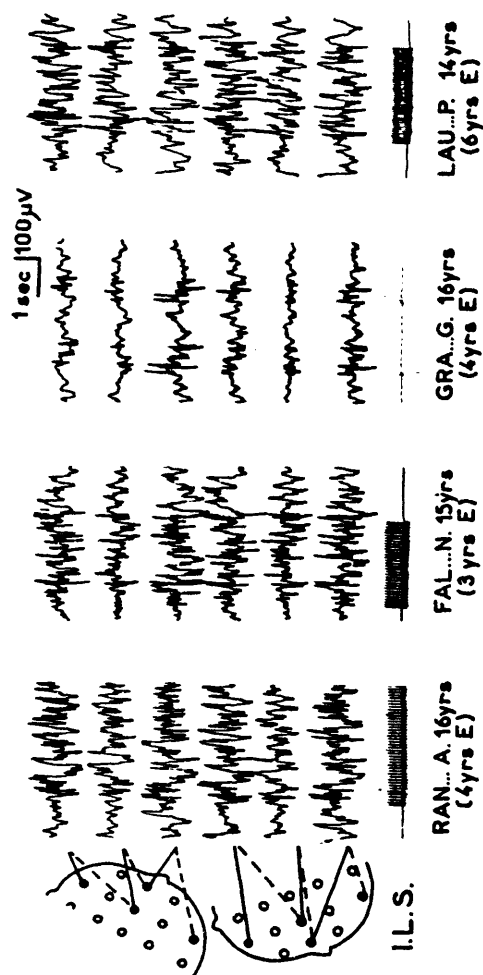
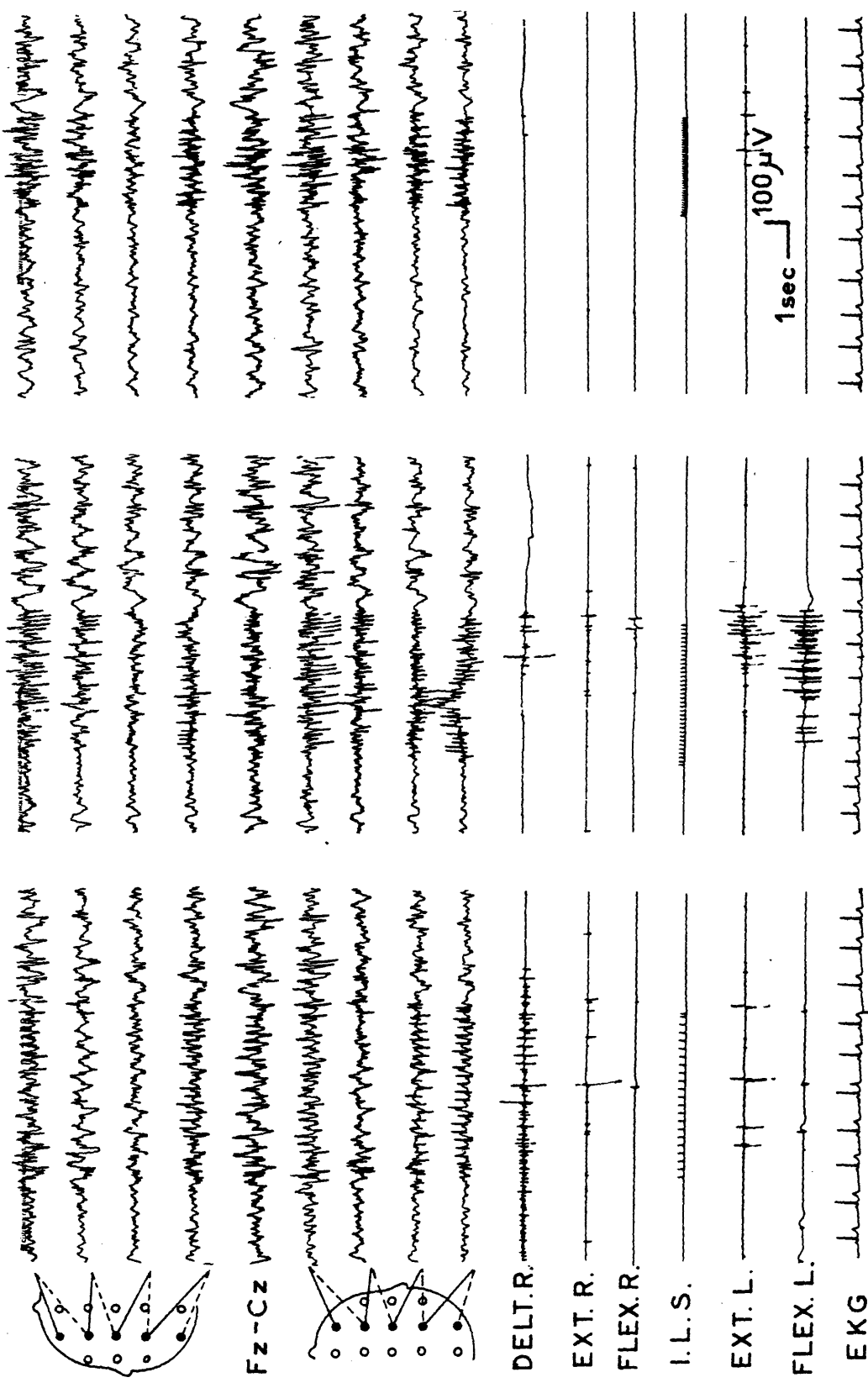


Fig. 10.-

Respuesta a la Estimulación Luminosa Intermitente a bajas  
frecuencias: qué a cada destello hay una respuesta cortical (puntas  
rápidas), de claro predominio en regiones posteriores.

Clínicamente a veces se acompaña de mioclonias a nivel de  
miembros superiores.



H.C. MAD.

18-X-75

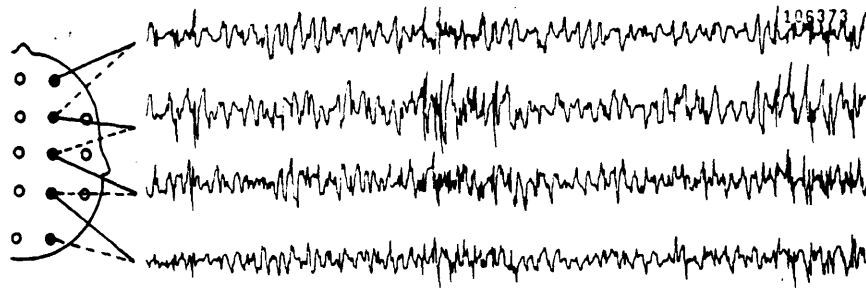
18 yrs (4 yrs E)

J.L. PAJ...

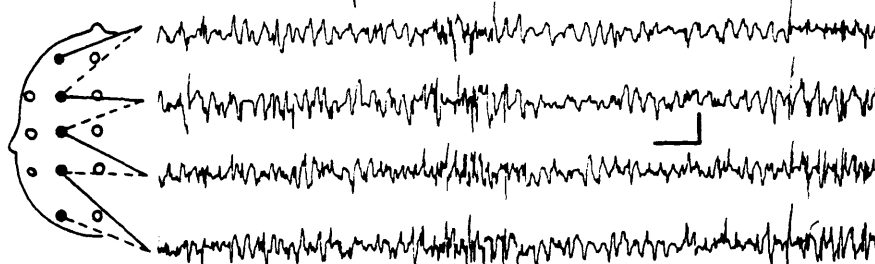
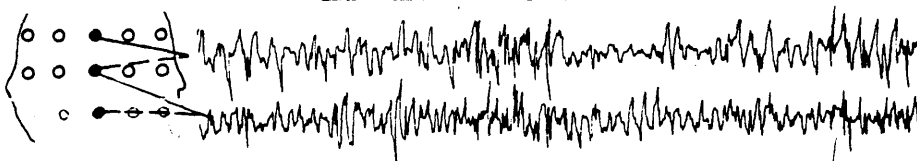
Fig. 11.-

Otros aspectos de las respuestas a la ELI a frecuencias rápidas:

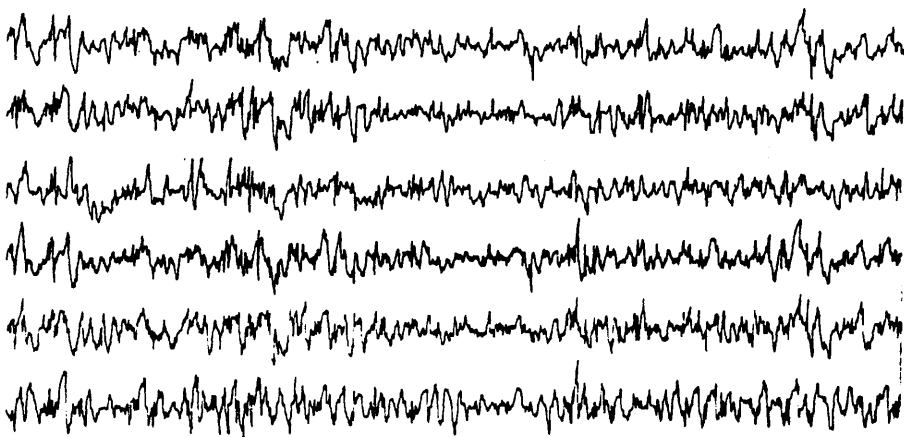
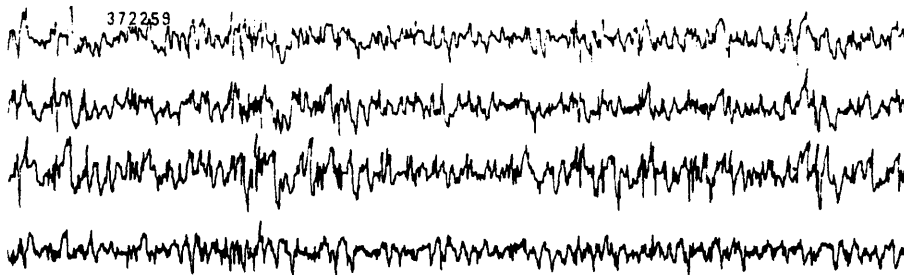
Provoca la aparición de descargas de puntas y poli-puntas rápidas generalizadas de predominio en regiones centrales y posteriores.



I.L.S.



FOR...C. 16 yrs - CSP 41493/75



OULD...MA...K. 18 yrs CSP 43784 / 76



d). Acción de diversas drogas sobre la actividad bioeléctrica cerebral .

(Diazepan y Clonazepan intravenoso).

La inyección intravenosa de Diazepan (10 mg.), produce un enlentecimiento difuso de la actividad bioeléctrica cerebral, con una disminución (casi desaparición) transitoria del número de descargas de puntas y polipuntas (Fig. 12) y de las mioclonias. La Estimulación Luminosa Intermitente, no tiene efecto notable hasta después de una media hora de haber administrado el Diazepan (Observaciones N°: 1, 2, 5, 6, 7 y 10 ).

La inyección intravenosa de Clonazepan (1 mg.) provoca también una desaparición transitoria de las anomalías irritativas (puntas, polipuntas y polipuntas ondas) y de las mioclonias, persistiendo una actividad bioeléctrica cerebral de fondo lenta. Durante este periodo, el paciente parece estar más despejado, colaborador y contento; se realizaron unos TESTS (de lectura y escritura) antes y después de la inyección, comprobando una mejor resolución de los mismos después de la administración de dicho fármaco. (Observaciones N°: 10, 11, 12, 13 y 14).

Hay que destacar que en todos los casos si las drogas tienen un efecto pasajero sobre los elementos paroxísticos, éstas no tienen ningún efecto sobre el ritmo de fondo, que sigue estando muy alterado.

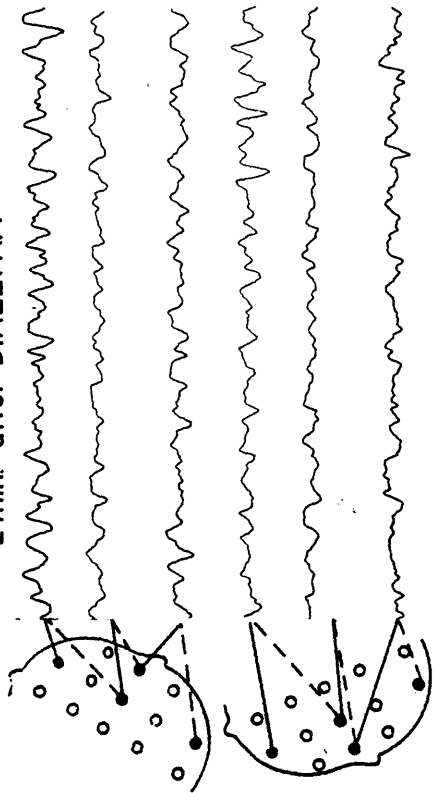
En la literatura, hemos encontrado pocos datos sobre los efectos de estos fárma-

cos sobre la electrogénesis cerebral en las EMPL, sin embargo HARENKO (1.961), ensaya con la procaina, la acetazolamida y el tridione inyectándolos sin observar efecto alguno sobre la actividad bioeléctrica cerebral. Más tarde, TUKEL (1.964), observa que con el Gardenal intramuscular (0'4 gr.) hay una disminución de la intensidad de las mioclonias y de la fotosensibilidad.

Fig. 12.-

Efecto del Diazepan IV : Se observa una casi desaparición de las anomalías irritativas, que reaparecen después de más de  $\frac{1}{2}$  h. de la administración del fármaco.

2 min. after DIAZEPAM

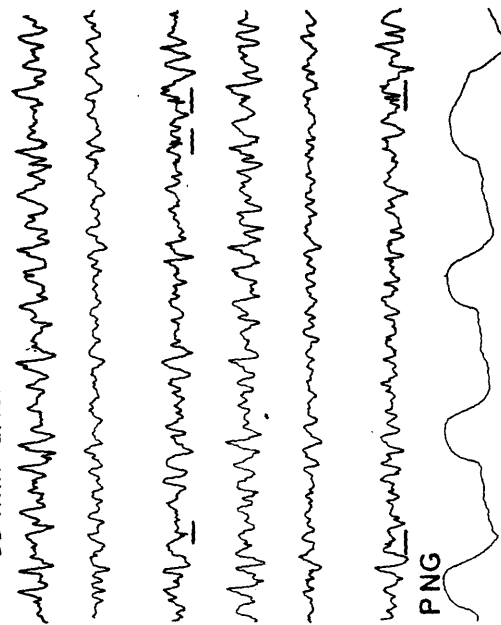


10-20

20-21

RAN... A. 16 yrs (4 yrs E)

30 min after



10-20

20-21

July 70 CSP 30182

e). Otras pruebas realizadas

- Hiperventilación ( HPV ) :

Se ha realizado de forma sistemática en todos los registros EEG y en la mayoría de los casos no se han observado modificaciones de interés durante esta prueba, es decir, que no existe una clara sensibilidad, sin embargo algunas veces parece que hay una discreta activación de las anomalías irritativas (puntas, polipuntas y polipuntas ondas). En una ocasión durante la HPV el sujeto presentó una crisis convulsiva generalizada.

- Estimulación sonora intermitente ( E.S.I. )

En todas las ocasiones en que fué realizada no produjo modificaciones de interés.

- Efecto de la inhalación de NITROGENO

En uno de nuestros casos (Observación nº 2), se utilizó este método y el efecto obtenido fué bastante particular.

Se observó una desaparición de las descargas de puntas y de las mioclonias, seguido de un aplanamiento del trazado que coincidía con el espasmo tónico asfíctico sin estar precedido de un estadio preliminar de ondas lentas difusas que es propio de los episodios sincopales.

## B). EEG DE SUEÑO

### a) Organización del sueño:

El elemento constante en todos los registros poligráficos de sueño que hemos realizado en nuestras observaciones ha sido la grave perturbación de la electrogénesis cerebral, de tal forma que es imposible distinguir las diferentes fases de sueño lento debido a que los elementos fisiológicos del mismo ("spindles", complejos K, puntas al vertex) están ausentes o son imposibles de reconocer (Fig. 13).

Por el contrario cualquiera que fuera el periodo de evolución de la enfermedad, aún en los estadios más avanzados, siempre nos ha sido posible identificar las fases de sueño con movimientos oculares rápidos (REM). Estas fases tienen una duración que oscila entre 18 y 30 % del tiempo total de sueño o sea con valores normales o discretamente aumentados para la edad de los pacientes (parece que este porcentaje va aumentando de forma progresiva a medida que evoluciona la enfermedad como lo demuestran los resultados obtenidos en los estudios control realizados en las observaciones n<sup>º</sup>s, 3, 4, 5 y 10). Es característico de estos enfermos el que los movimientos oculares rápidos sean escasos, apareciendo de forma esporádica y organizados en pequeños brotes.

La estructura cíclica del sueño muestra una desorganización global y está disminuido el tiempo total de sueño.

En los cuadros siguientes podemos observar los histogramas de los registros de sueño y los porcentajes de las diferentes fases.

PORCENTAJES DE LAS DIFERENTES FASES  
DE SUEÑO

---

| CASOS                              | % SUEÑO LENTO | % PMO |
|------------------------------------|---------------|-------|
| 1                                  | 72            | 28    |
| 2                                  | 76            | 24    |
| 3                                  | 78            | 22    |
| <sup>3</sup><br>(6 MESES DESPUES)  | 71            | 29    |
| 4                                  | 79            | 21    |
| <sup>4</sup><br>(6 MESES DESPUES)  | 76            | 24    |
| 5                                  | 83            | 17    |
| <sup>5</sup><br>(2 AÑOS MAS TARDE) | 76            | 24    |
| 6                                  | 80            | 20    |
| 7                                  | 75            | 25    |
| 10                                 | 78            | 22    |
| <sup>10</sup><br>(1 AÑO MAS TARDE) | 77            | 23    |
| 11                                 | 79            | 21    |
| 12                                 | 74            | 26    |
| 13                                 | 77            | 23    |
| 14                                 | 79            | 21    |

Fig. 13.-

HAHN. M.

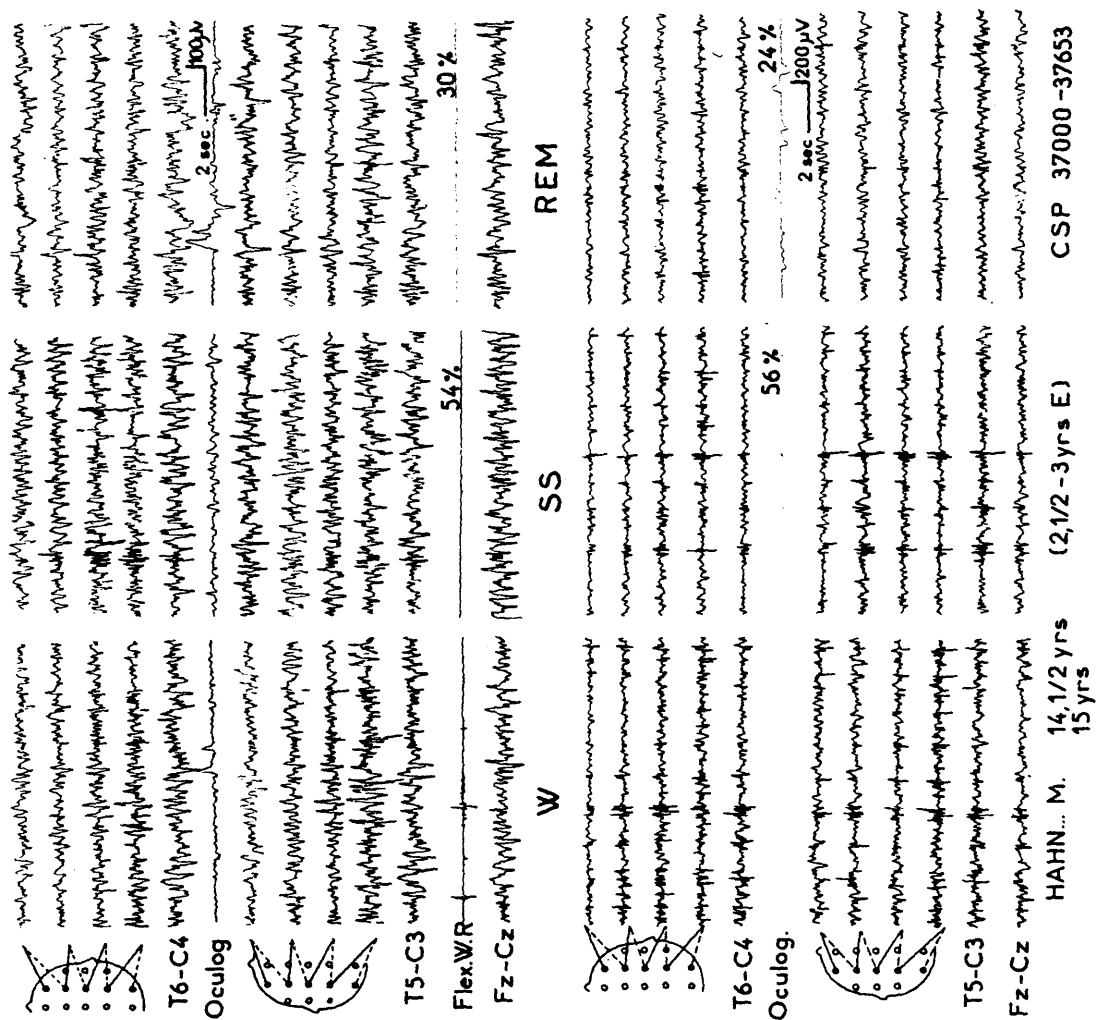
Estudios poligráficos de sueño espontáneo nocturno.

Arriba, estudio de sueño realizado a los 14 años y medio (después de 2 años y medio de evolución). En vigilia, la actividad bioeléctrica cerebral está formada por potenciales lentos difusos (sin reactividad), a los que se sobreañaden polipuntas y en ocasiones polipuntas ondas de predominio en regiones posteriores, que frecuentemente son independientes en los dos hemisferios.

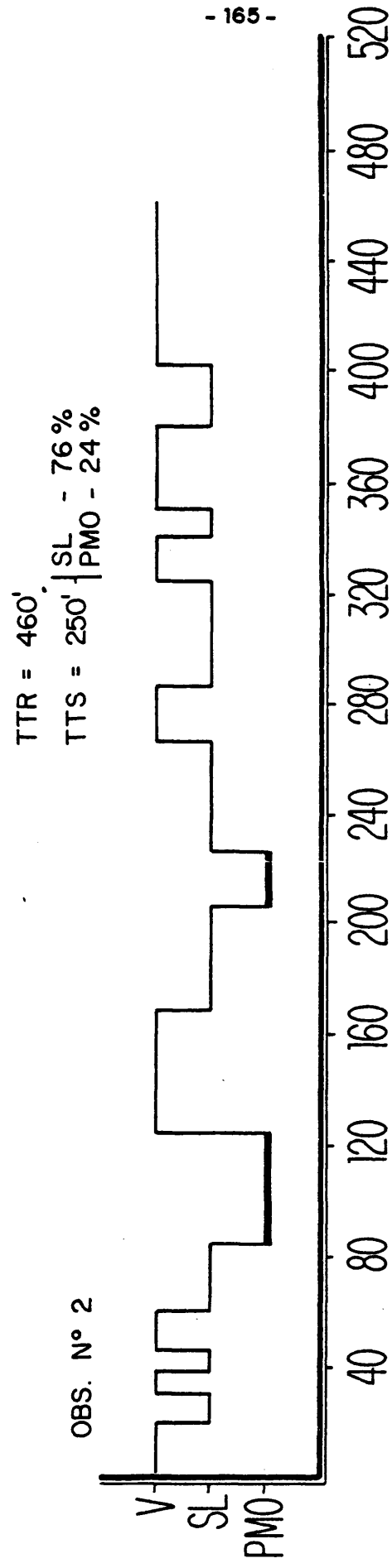
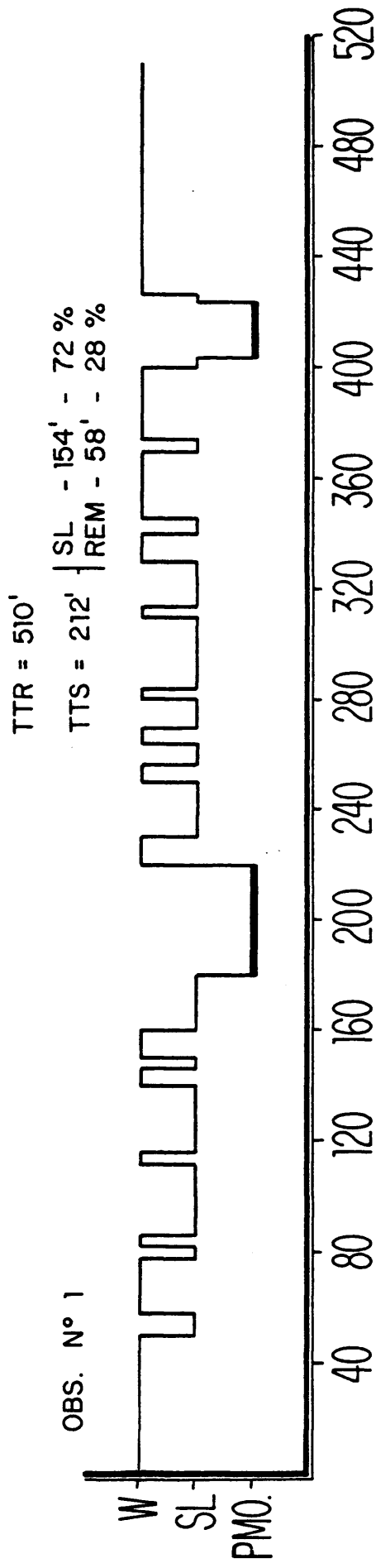
Abajo, el EEG del mismo sujeto realizado 6 meses después. En vigilia aparece una actividad de fondo lenta, poco amplia con numerosas polipuntas rápidas difusas o independientes sobre los dos hemisferios, con predominio en región posterior izquierda.

Durante el sueño, es imposible precisar las diferentes fases de sueño lento, debido a la ausencia de grafoelementos fisiológicos del mismo (complejos K, "spindles", puntas al vertex) y hasta de ver modificaciones significativas de la electrogénesis en su conjunto. Durante la fase de movimientos oculares rápidos, presente en porcentajes más o menos normales, las anomalías son muy escasas y a tipo de puntas multifocales, rápidas, de predominio posterior.





# HISTOGRAMAS DE SUÑO



# HISTOGRAMAS DE SUEÑO

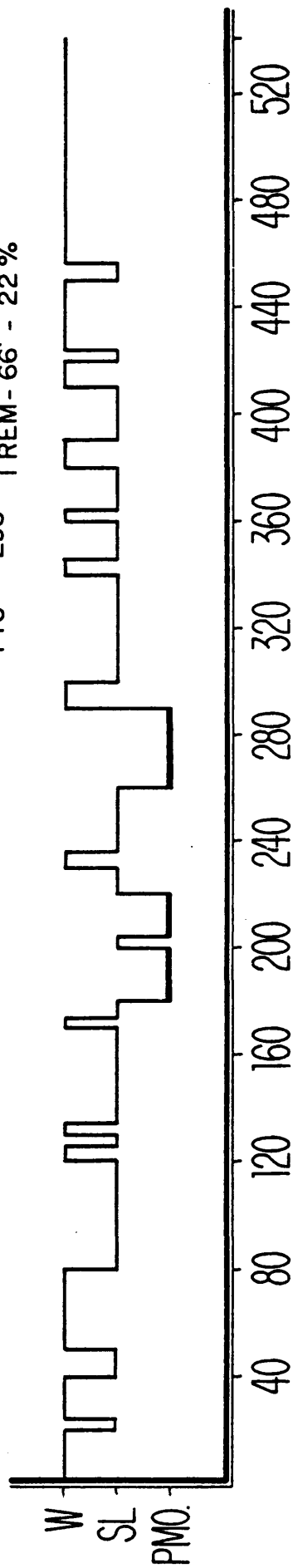
OBS. N° 3

TTR = 530'

TTS = 298'

SL - 232' - 78 %

REM - 66' - 22 %



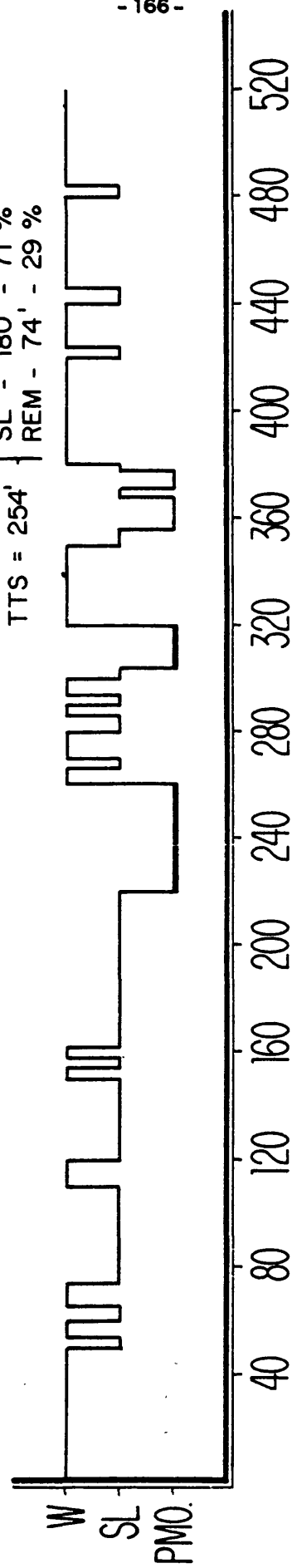
OBS. N° 3 (6 meses mas tarde)

TTR = 520'

TTS = 254'

SL - 180' - 71 %

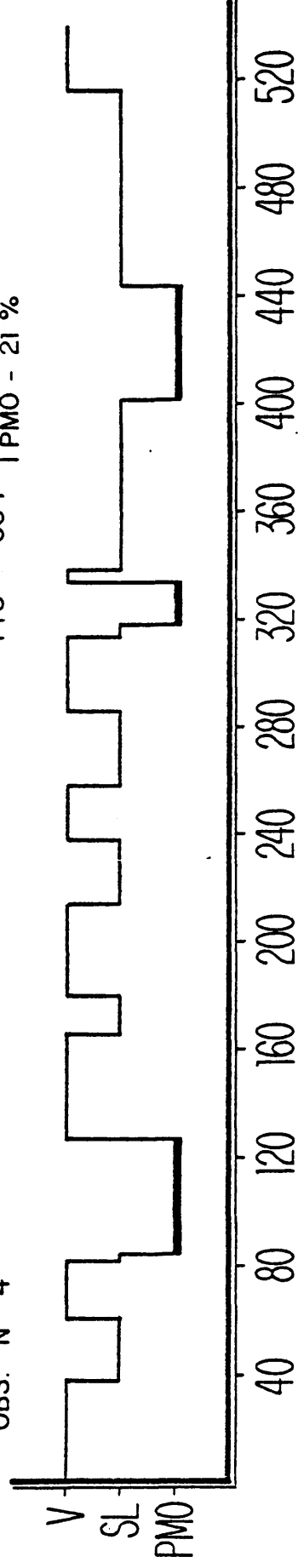
REM - 74' - 29 %



# HISTOGRAMAS DE SUEÑO

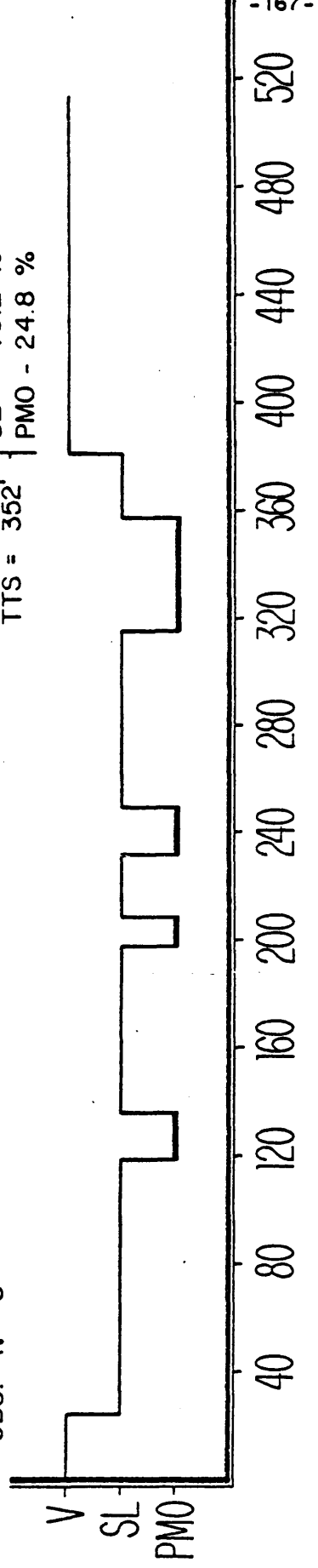
TTR - 540'  
TTS = 304' | SL - 79%  
PMO - 21%

OBS. N° 4



OBS. N° 5

TTS = 352' | SL - 75.2%  
PMO - 24.8%

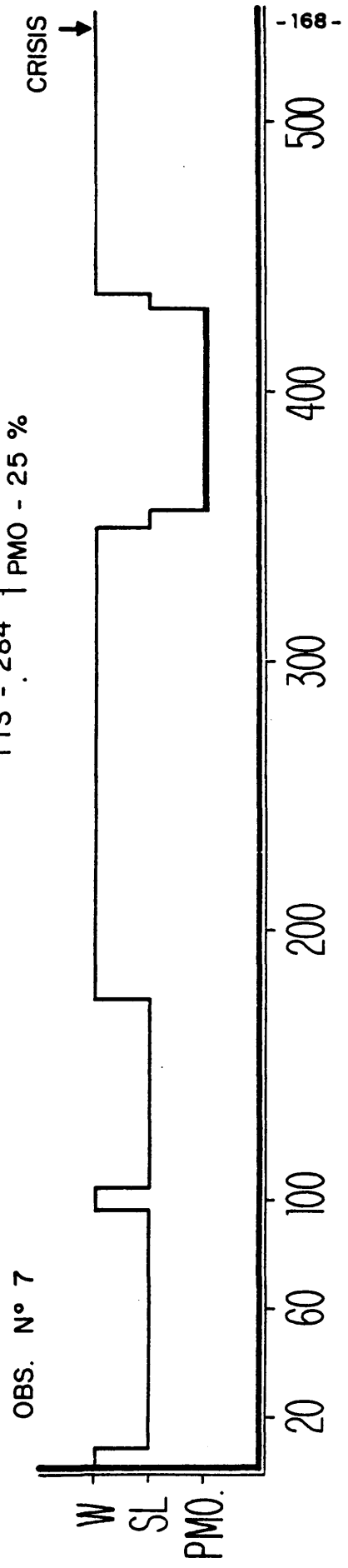


# HISTOGRAMAS DE SUEÑO

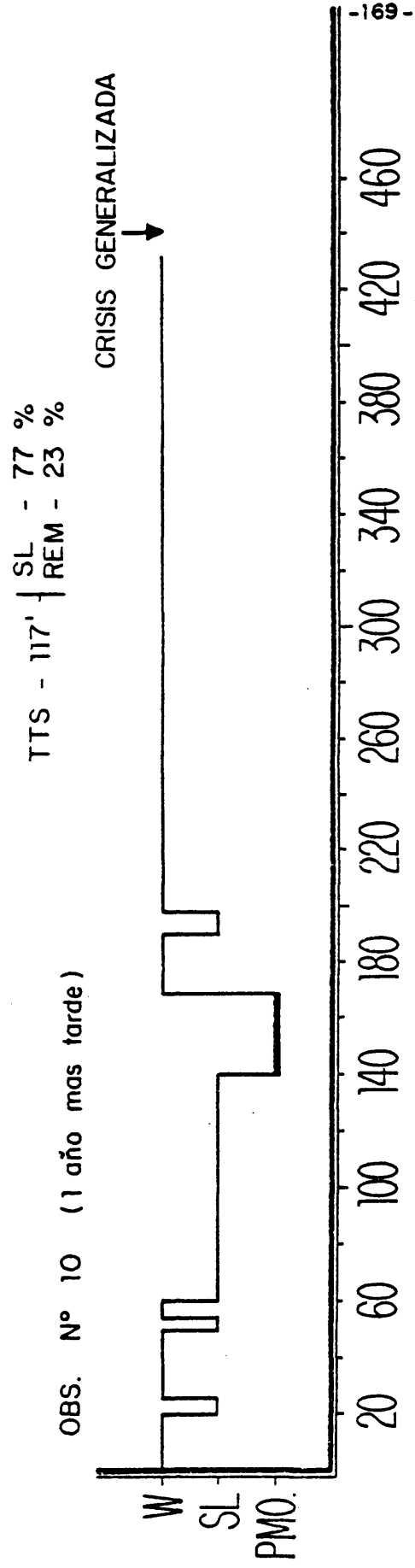
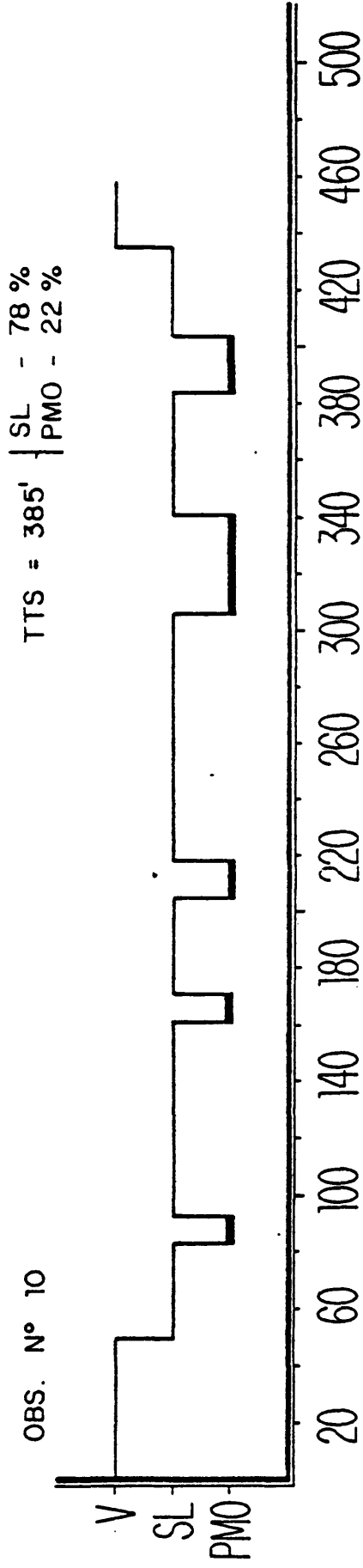
TTR - 530 m.  
TTS - 328 m. | SL 264 m. 80 %  
REM. 64 m. 20 %



TTS = 284' | SL - 75 %  
PMO - 25 %



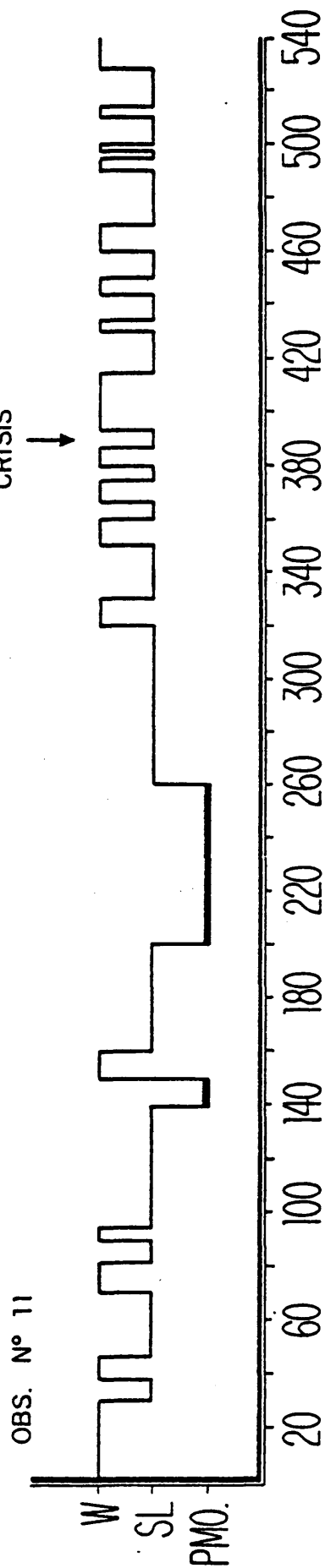
# HISTOGRAMAS DE SUEÑO



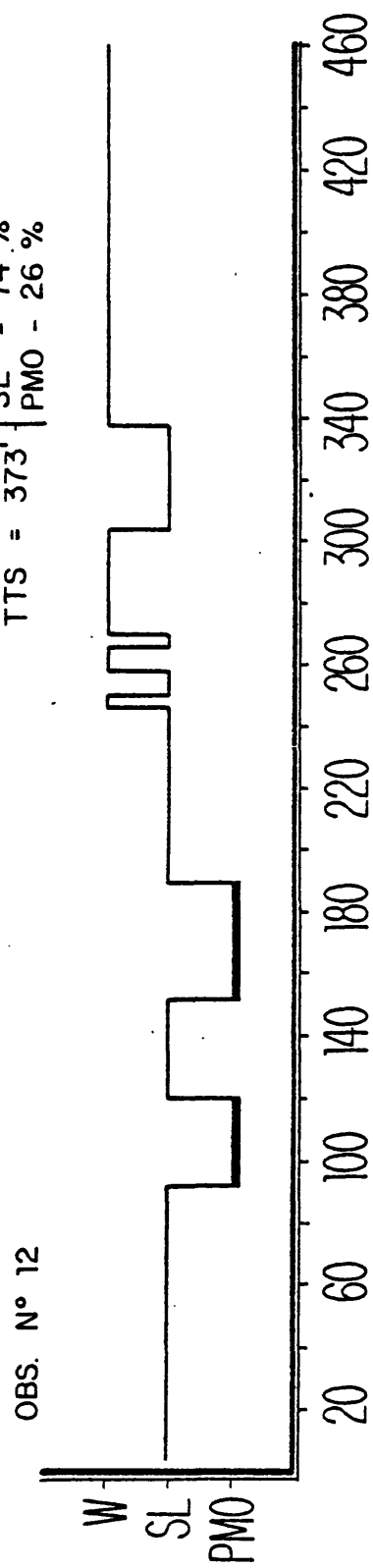
# HISTOGRAMAS DE SUEÑO

TTS = 334 | SL - 264' - 79 %  
REM - 70' - 21 %

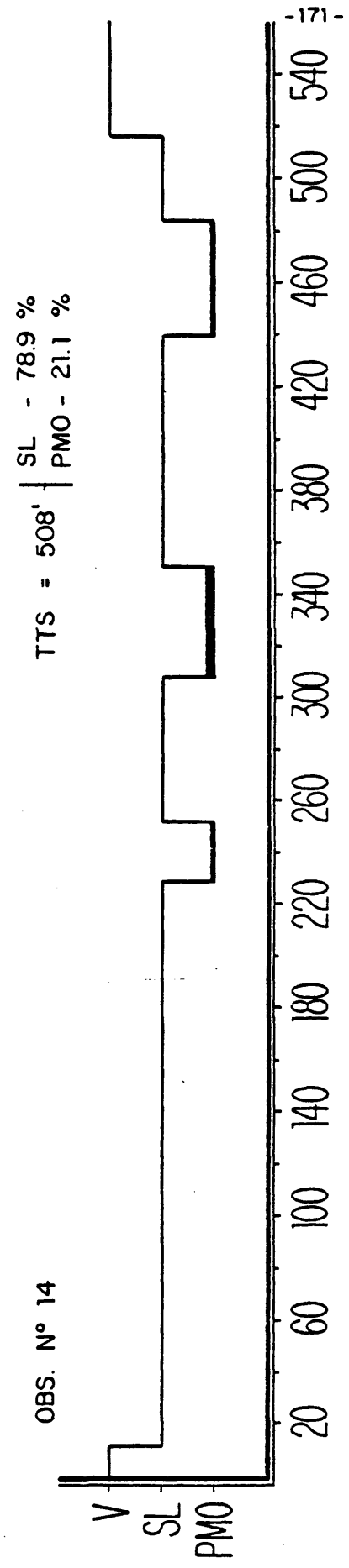
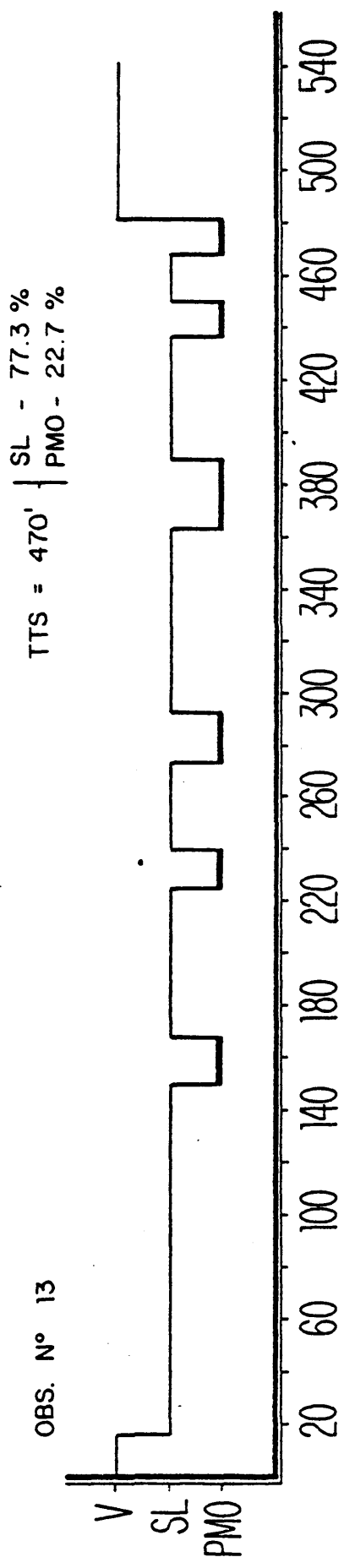
CRISIS  
↓



TTR - 460 m.  
TTS = 373' | SL - 74 %  
PMO - 26 %



# HISTOGRAMAS DE SUEÑO





b). Evolución de las anomalías intercríticas durante el sueño:

A la inversa de lo que normalmente se observa en las epilepsias generalizadas, el sueño no ocasiona en las E.M.P.L. un aumento de las descargas de puntas y de polipuntas, sino al contrario provoca una disminución de estas anomalías paroxísticas con un aumento de su sincronismo y un refuerzo del elemento lento (Fig. 14).

Las anomalías GENERALIZADAS (descargas de puntas, polipuntas y polipuntas ondas), presentan un discreto aumento del número de descargas durante el sueño lento en el que es imposible diferenciar las diversas fases, pero más que la frecuencia, lo que cambia es la morfología y las descargas se agrupan en forma de polipuntas asociadas a una onda lenta de gran voltaje. Durante la fase REM hay una gran disminución del número de descargas generalizadas.

Las anomalías FOCALIZADAS, tienen una evolución diferente:

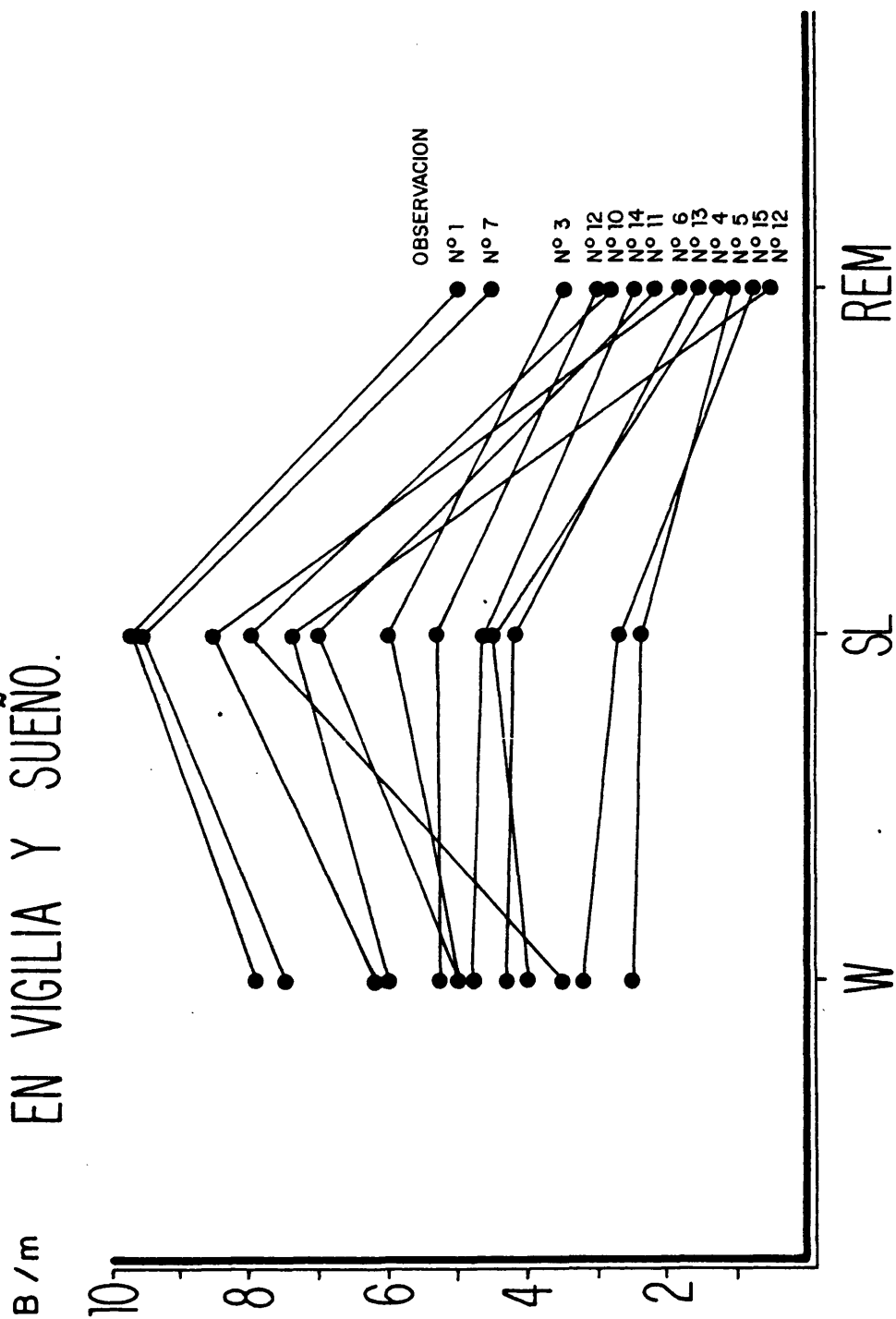
Son más numerosas en vigilia y experimentan una disminución de las fases de sueño lento, que se hace aún más intensa en la fase de movimientos oculares rápidos. Sin embargo en esta fase REM, las anomalías focales (a tipo de puntas y polipuntas rápidas), presentan una localización clara en ambas regiones occipitales, sobre un trazado relativamente desprovisto de anomalías.

Algo que nos ha llamado la atención y que es casi constante en todos los pacientes estudiados, es el incremento de anomalías paroxísticas cerebrales en la vigilia del

despertar en comparación con el número de descargas existentes en la vigilia de la noche anterior. (Figs.15,16,17).

En algunos pacientes hemos observado como se organizan algunas descargas generalizadas de puntas, que aumentan progresivamente de amplitud (a tipo de un ritmo reclutante), de breve duración. (Fig. 18 ) que se acompañan de algunas sacudidas mioclónicas.

# EVOLUCION DE LAS ANOMALIAS GENERALIZADAS EN VIGILIA Y SUEÑO.



# EVOLUCION DE LAS ANOMALIAS FOCALIZADAS EN VIGILIA Y SUEÑO

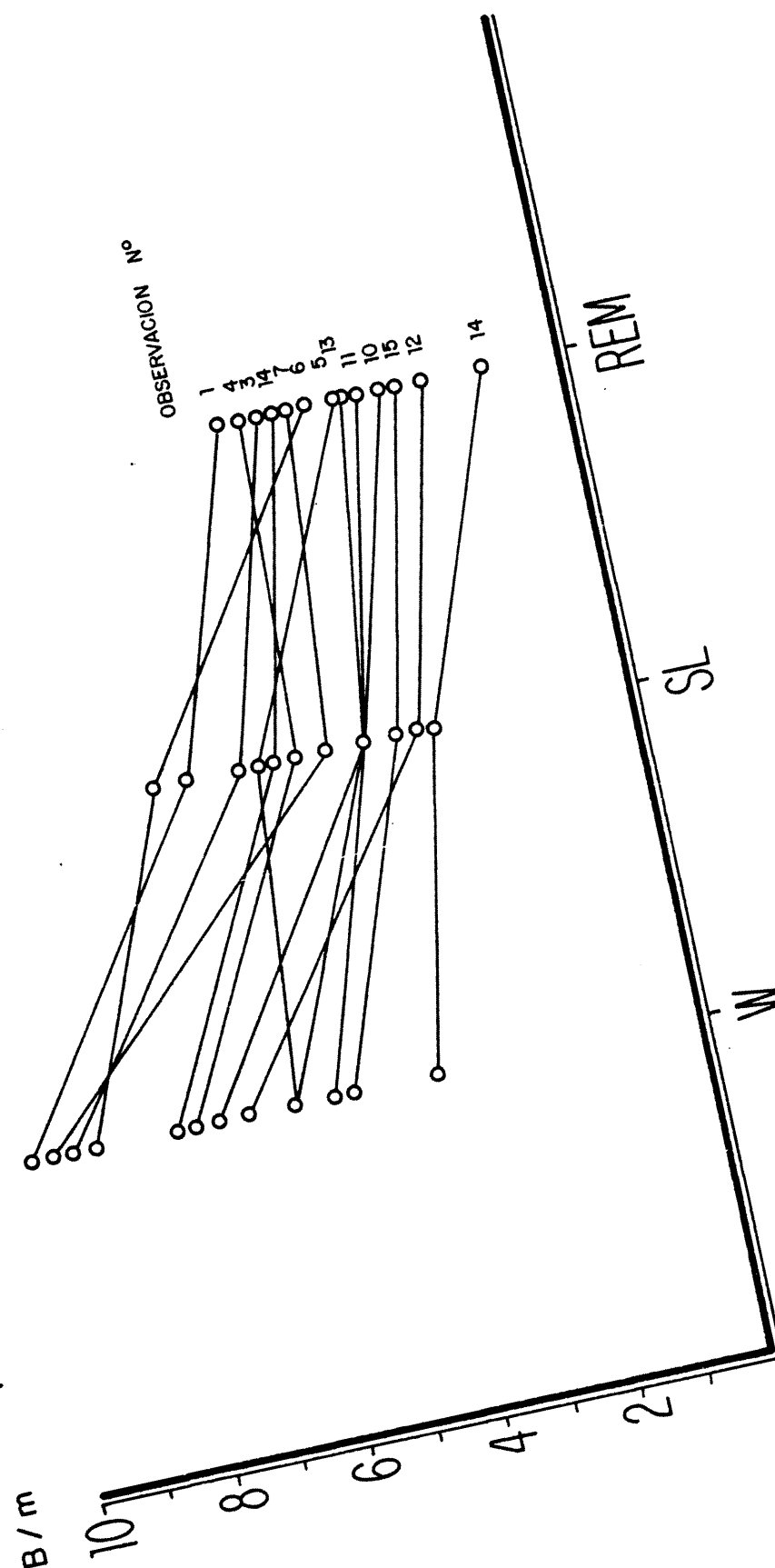
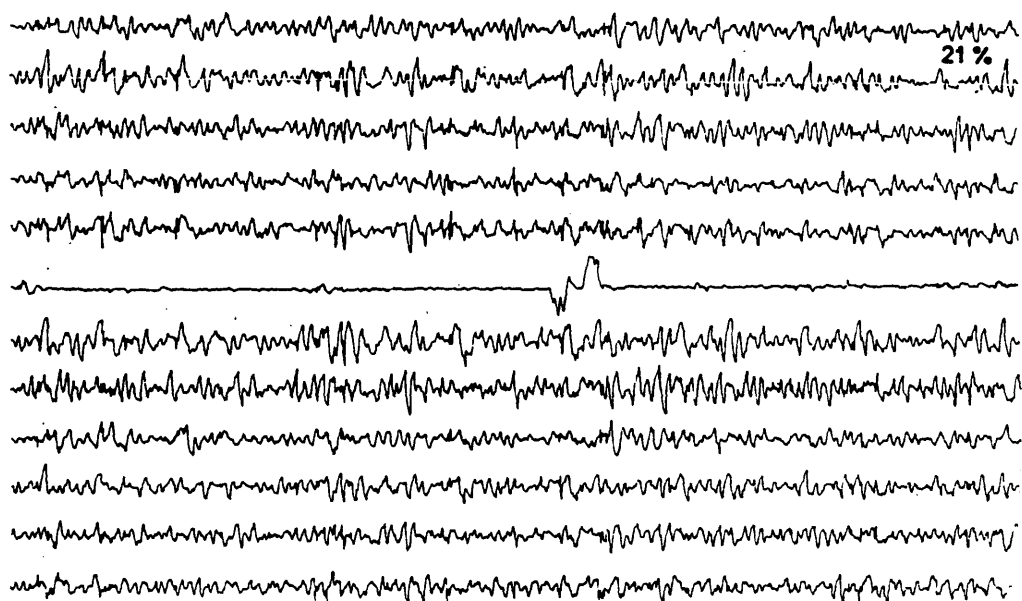
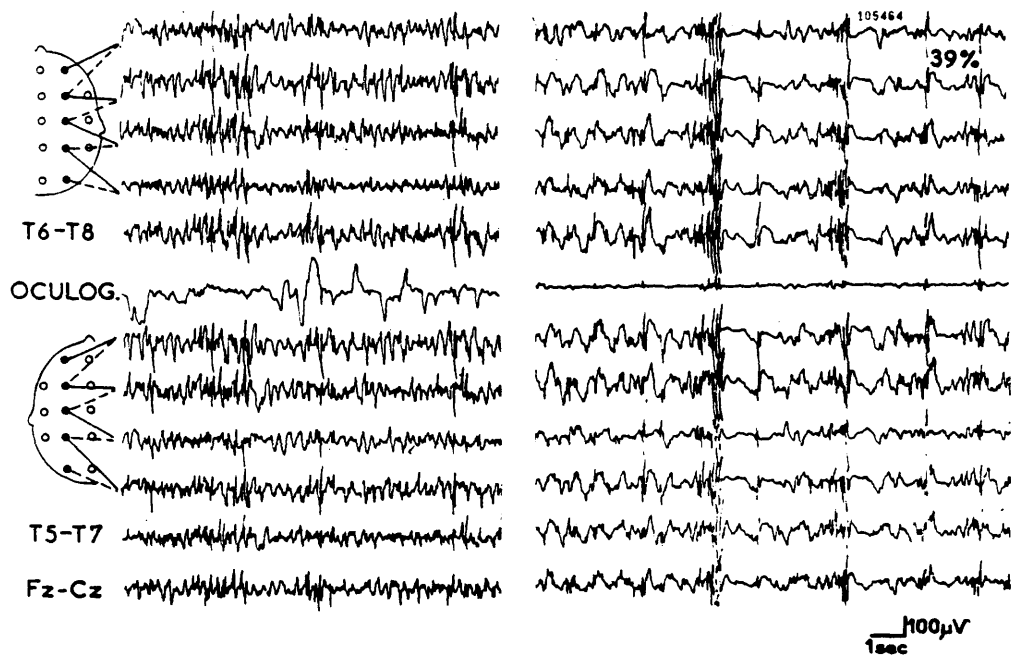


Fig. 14.-

Estudio poligráfico de sueño espontáneo nocturno.

Como en todas nuestras observaciones, nos ha sido imposible diferenciar las diferentes fases de sueño lento por ser imposible identificar los elementos fisiológicos del mismo (Spindles, complejos K, puntas al vertex).

En esta figura podremos observar la evolución que presentan las anomalías intercríticas durante las diferentes fases de sueño (sueño lento y sueño MOR).



FOR... CAT. 16 1/2 yrs (4yrs E) April 75 CSP 41493

Fig. 15.-

Evolución de las anomalías irritativas intercríticas  
en vigilia y en sueño.

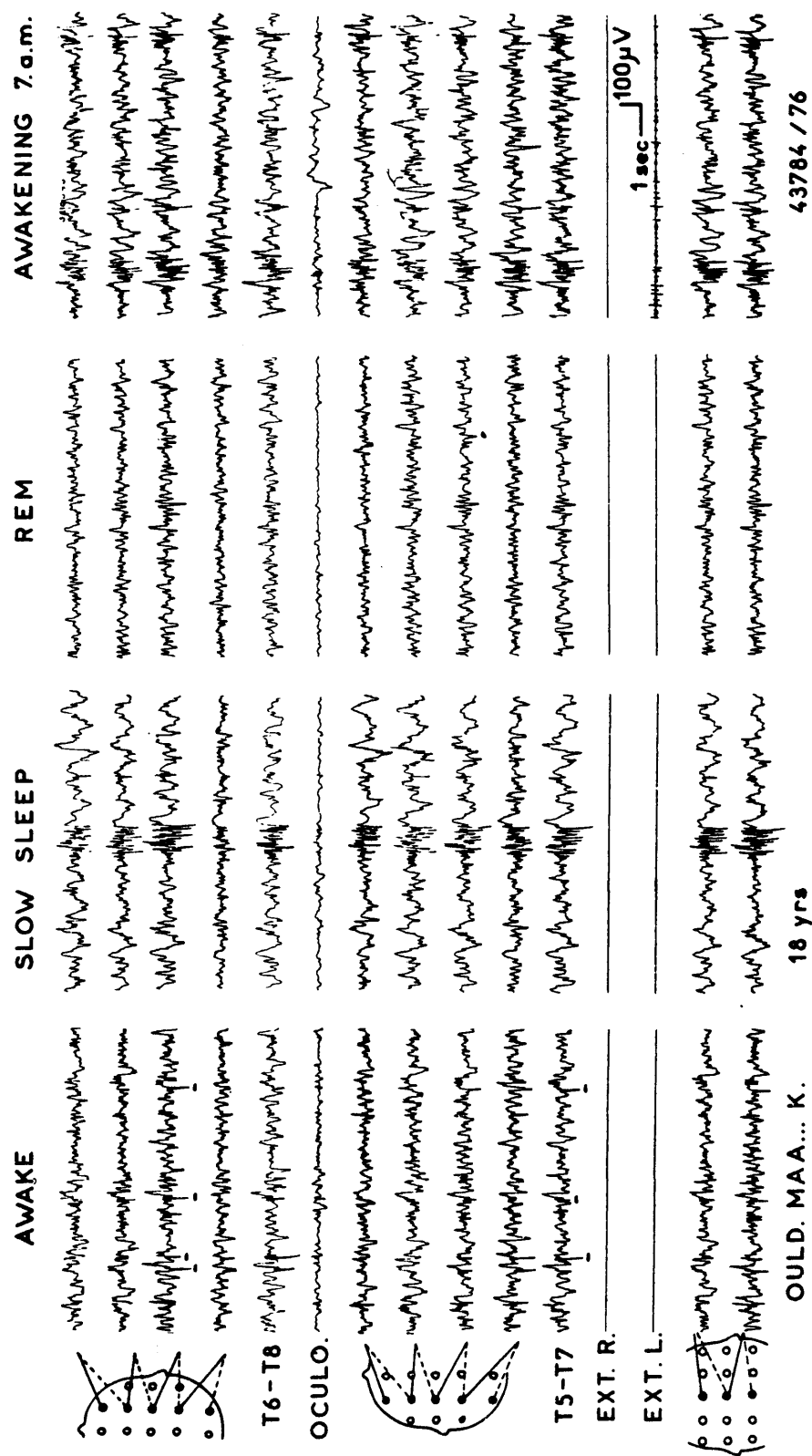




Fig. 16.-

Otro aspecto de la evolución de las anomalías inter-  
críticas en vigilia y sueño.

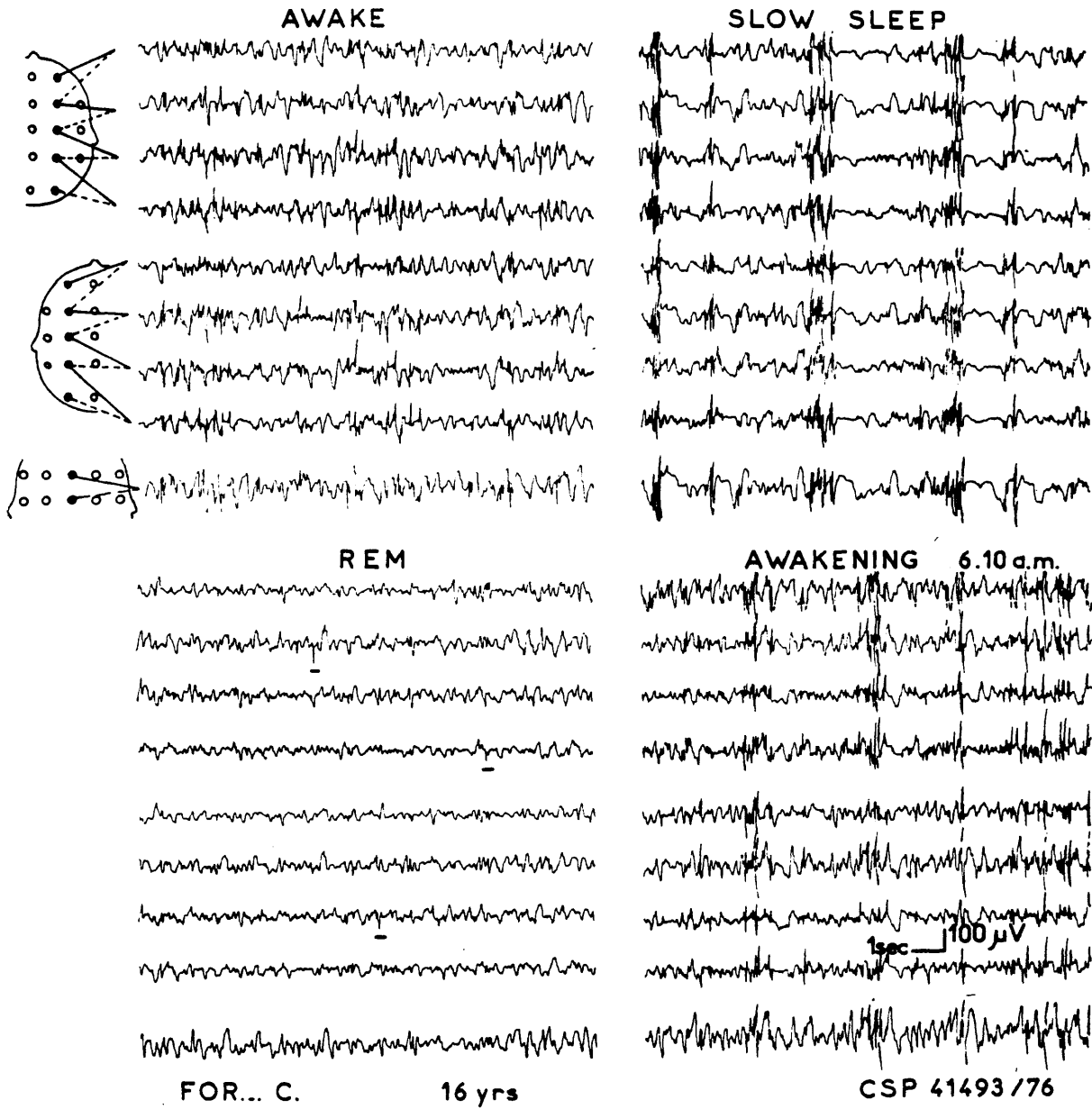
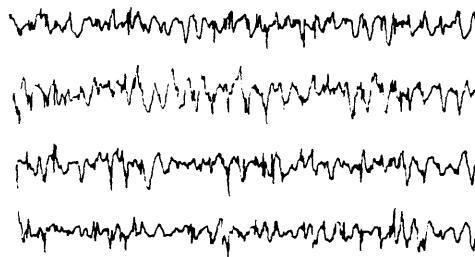
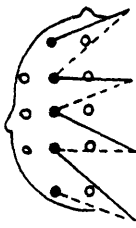
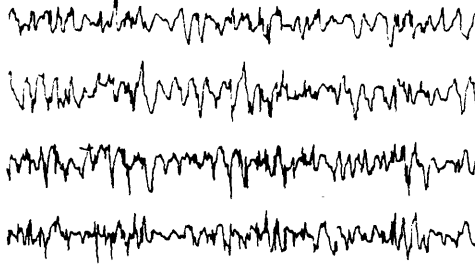
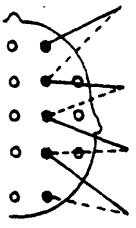


Fig. 17.-

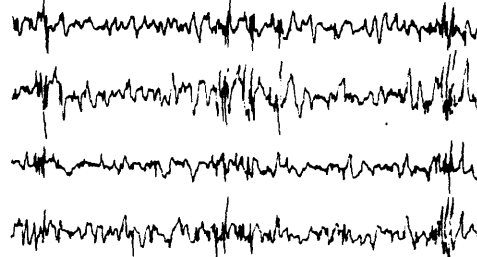
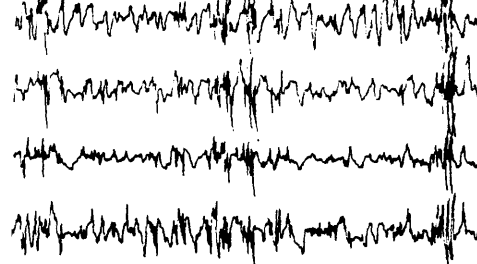
En esta figura podemos observar un incremento de anomalías paroxísticas en la vigilia después de despertar, en comparación con las existentes en la vigilia anterior del sueño.

AWAKE 20 p.m.

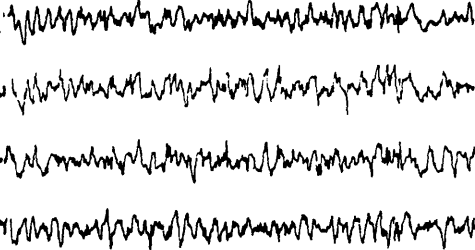
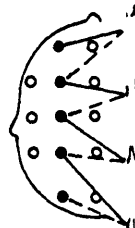
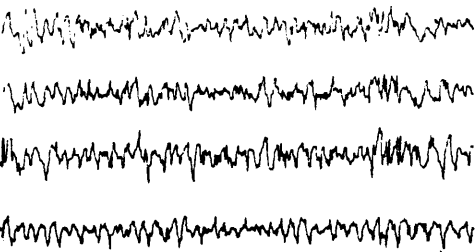


FOR...C. 16 yrs

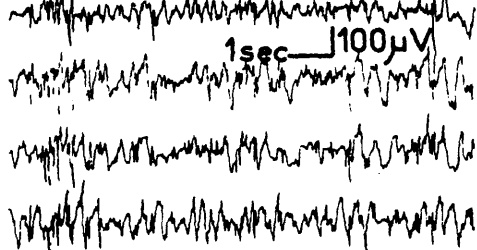
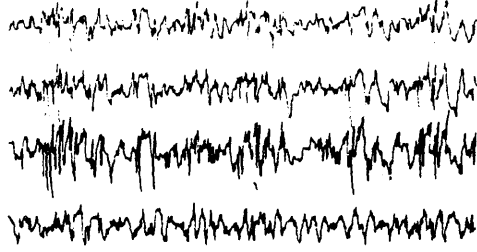
AWAKENING 6 a.m.



CSP 41493 /75



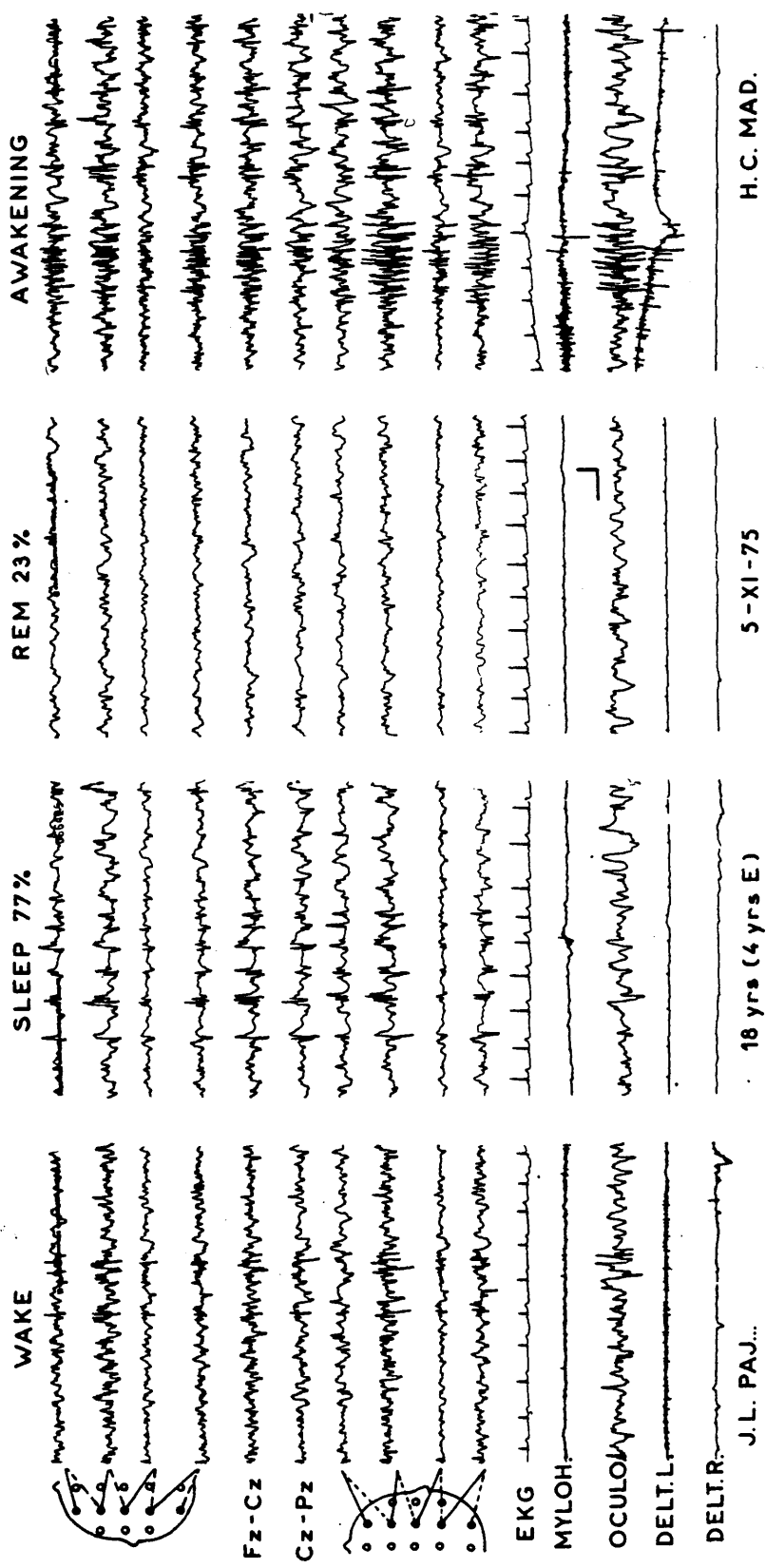
OULD...MA. 18 yrs



CSP 43784 /76

Fig. 18.-

Aquí también se puede evidenciar un aumento de las anomalías en la vigilia después del despertar, organizándose algunas descargas de puntas generalizadas , que aumentan progresivamente de amplitud, que se acompañan clínicamente de mioclonias .



### C). DATOS POLIGRAFICOS DE LAS MIOCLONIAS

Nuestros registros poligráficos confirman que el carácter esencial de la Epilepsia Mioclónica Progresiva con cuerpos de inclusión de LAFORA, es la presencia de mioclonias espontáneas parciales, asincrónicas y asimétricas que aparecen en reposo.

Queríamos precisar las relaciones existentes entre las descargas eléctricas y las sacudidas musculares, y observamos que:

- En ocasiones las mioclonias bilaterales pero asincrónicas, irregulares y asimétricas de la E.M.P.L. se correspondían con descargas eléctricas cerebrales bilaterales y síncronas en ambos hemisferios.
- Generalmente no se observa una clara relación con las anomalías EEG y, vemos que las mioclonias preceden, corresponden o siguen a las descargas de puntas y polipuntas. Sin embargo de hecho es cierto, que existe una relación descarga eléctrica-respuesta muscular, pues en los días en que se observa en el EEG un aumento del número de descargas irritativas, también clínicamente se objetiva un incremento de las mioclonias. La relación en el tiempo de estos dos fenómenos es más difícil de apreciar, debido a que las clonias pueden nacer de descargas que los medios electroencefalográficos actuales (EEG de superficie) no permiten todavía registrar.

#### Evolución de las mioclonias durante el sueño:

Desde el punto de vista clínico y poligráfico, se observa una disminución progresiva de las mioclonias (Fig. 23), que en algunos casos llegan a ser completa en fases de sueño lento para reaparecer en fase de sueño con movimientos oculares rápidos de forma discreta.



Fig. 19.-

GRASS, C. .

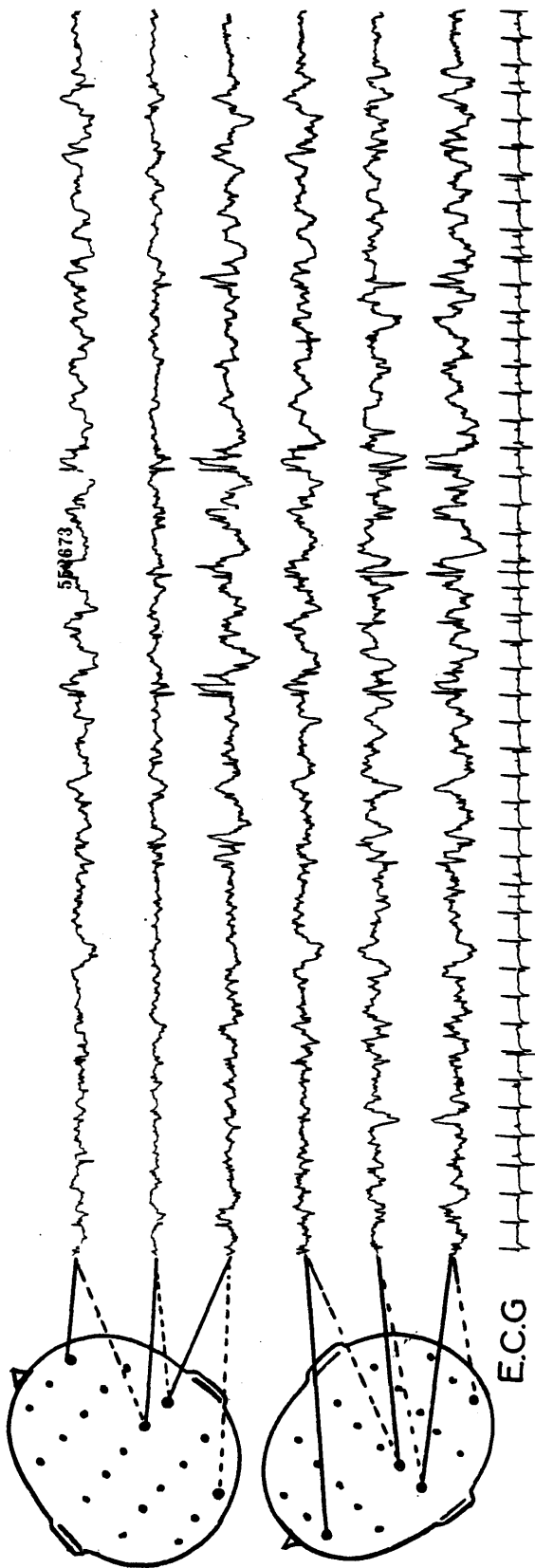
Para el texto de esta figura, uno puede referirse a la descripción siguiente de UNVERRICHT (1.895):

"Las mioclonias se producen en forma de relámpago.... tanto en músculos aislados como en grupos musculares. Se pueden observar a veces contracciones sinérgicas.... frecuentemente resulta que las sacudidas no tienen ningún efecto locomotor, pero engendran una danza y unos brincos de los tendones y de los músculos..... Cuando las sacudidas afectan a grandes masas musculares y son de gran violencia, puede producirse entonces, un movimiento..... Las sacudidas son en general desiguales y arrítmicas. El músculo es afectado por sacudidas, tanto separadas por una corta o larga pausa, tanto aisladas. Cada sacudida aislada, tiene una forma diferente. Sólo se puede hablar de simetría de las sacudidas en un sentido amplio, ya que son los mismos grupos musculares los afectados en los dos hemicuerpos de una forma más o menos parecida, de tal manera que grupos musculares determinados, se comportan de la manera desde el punto de vista de frecuencia y de intensidad de las contracciones; pero las sacudidas en sí, no son habitualmente sincronas en los dos grupos musculares simétricos y cada músculo hace su sacudida independientemente, en el tiempo y en lo que concierne la fuerza de su correspondiente en el lado contralateral. Según las circunstancias, las sacudidas son más fuertes en un lado que en el otro".

GRA...

24. XII.63

1sec



nuque

de.d

-7 g

ext.d

fle.d

ext.g

fle.g

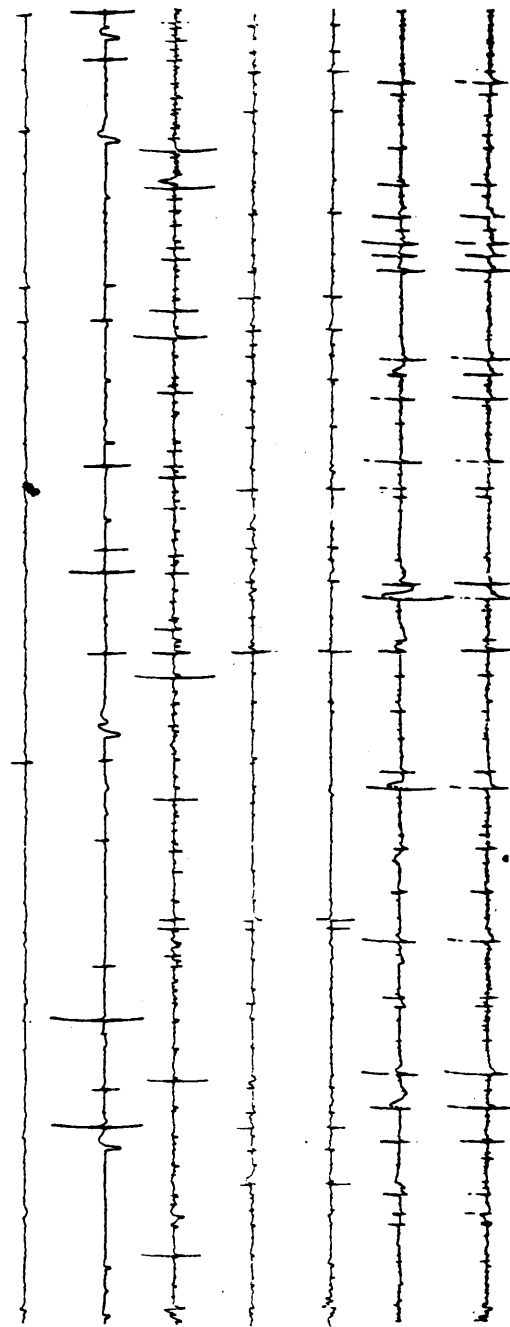


Fig. 20.-

GRASS, G.

A la izquierda: Respuestas paroxísticas a la E.L.I. (a destellos dobles).

A la derecha: Sobre el EEG, aparece una asimetría con predominio izquierdo de las actividades lentas y de las puntas y polipuntas rápidas.

El electromiograma sobre los distintos músculos registrados, muestra numerosas mioclonias parcelares, frecuentemente asincrónicas y, muy raramente sincrónicas y bilaterales, sin relación evidente con las anomalías electroencefalográficas.

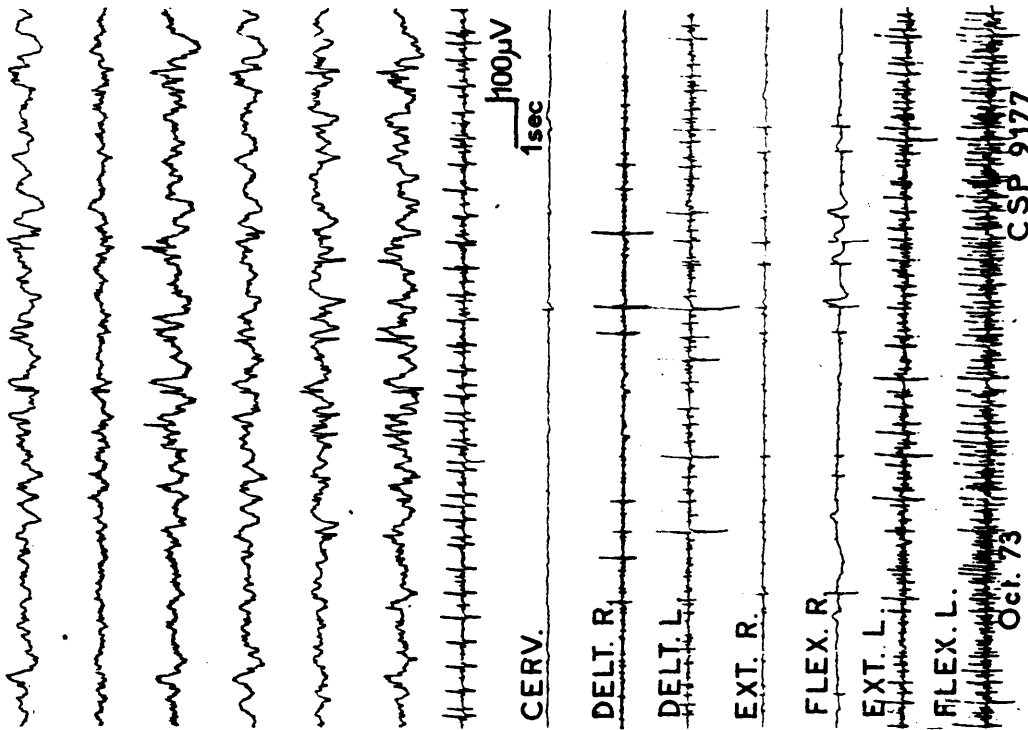
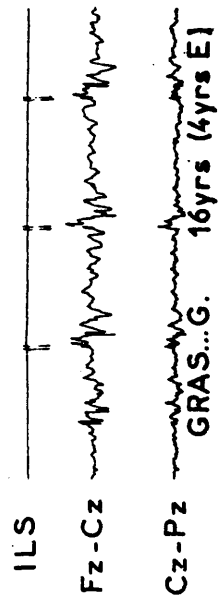
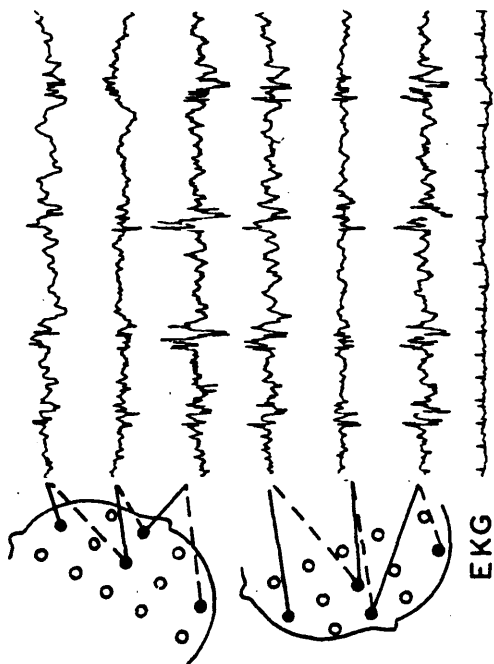


Fig. 21.-

FALL. N.

A la izquierda: El movimiento voluntario (Prueba índice-nariz) se caracteriza por mioclonias repetidas entrecortadas por periodos de silencio, sincronos sobre los músculos agonistas y antagonistas, que evocan el aspecto de mioclonias de acción.

A la derecha: La E.L.I. provoca la aparición de descargas generalizadas de polipuntas y polipuntas ondas, tal y como se observa en las epilepsias generalizadas primarias.

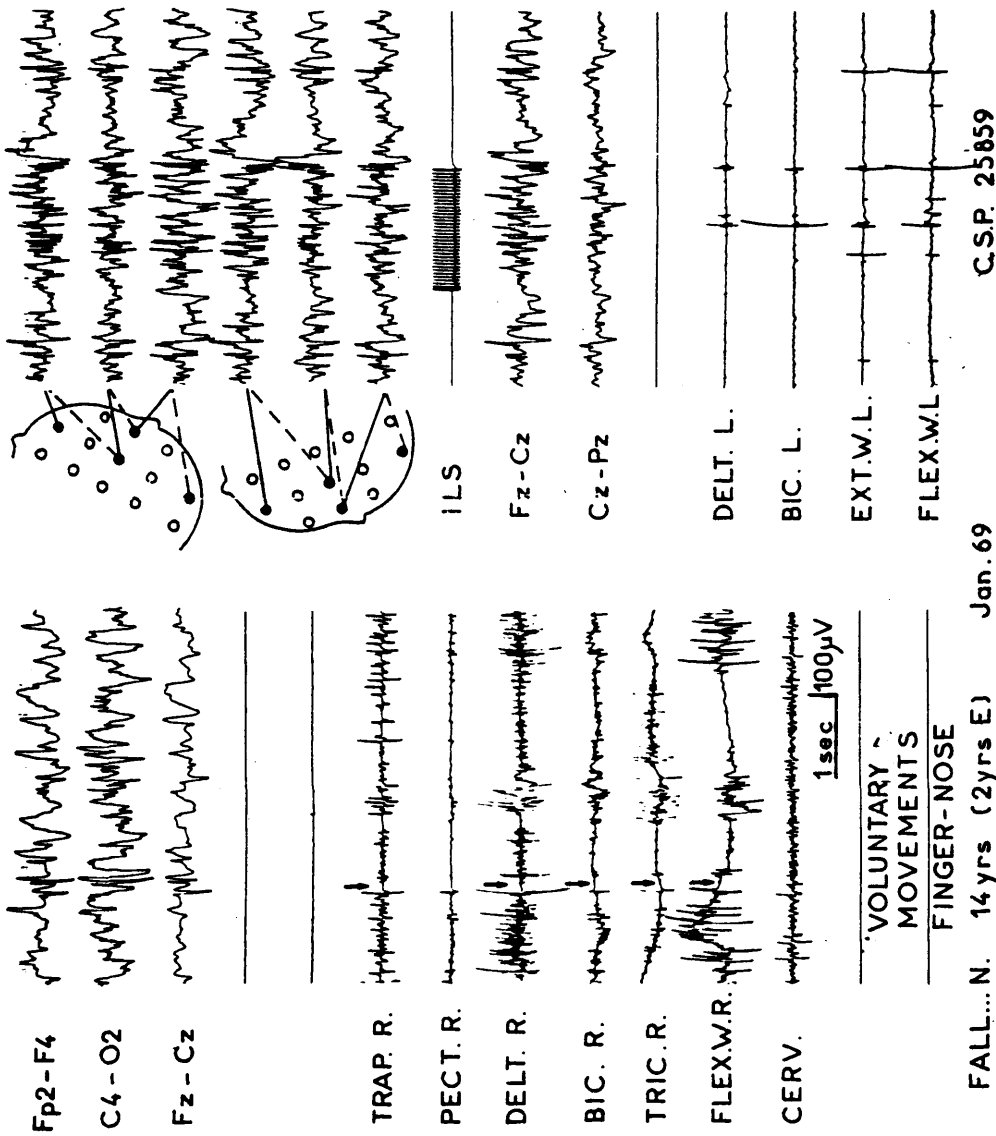


Fig. 22.-

El registro poligráfico muestra que algunas mioclonias son tanto más evidentes cuando la enferma mantiene los brazos extendidos y en esta posición se observan algunas caídas de los brazos que parecen ser debidas, más a una inhibición que a una mioclonia.

En reposo aparecen algunas mioclonias parcelares, ya sean síncronas o asíncronas, sobre los músculos agonistas y antagonistas.

A la Estimulación Luminosa Intermitente, no se observa una clara fotosensibilidad.

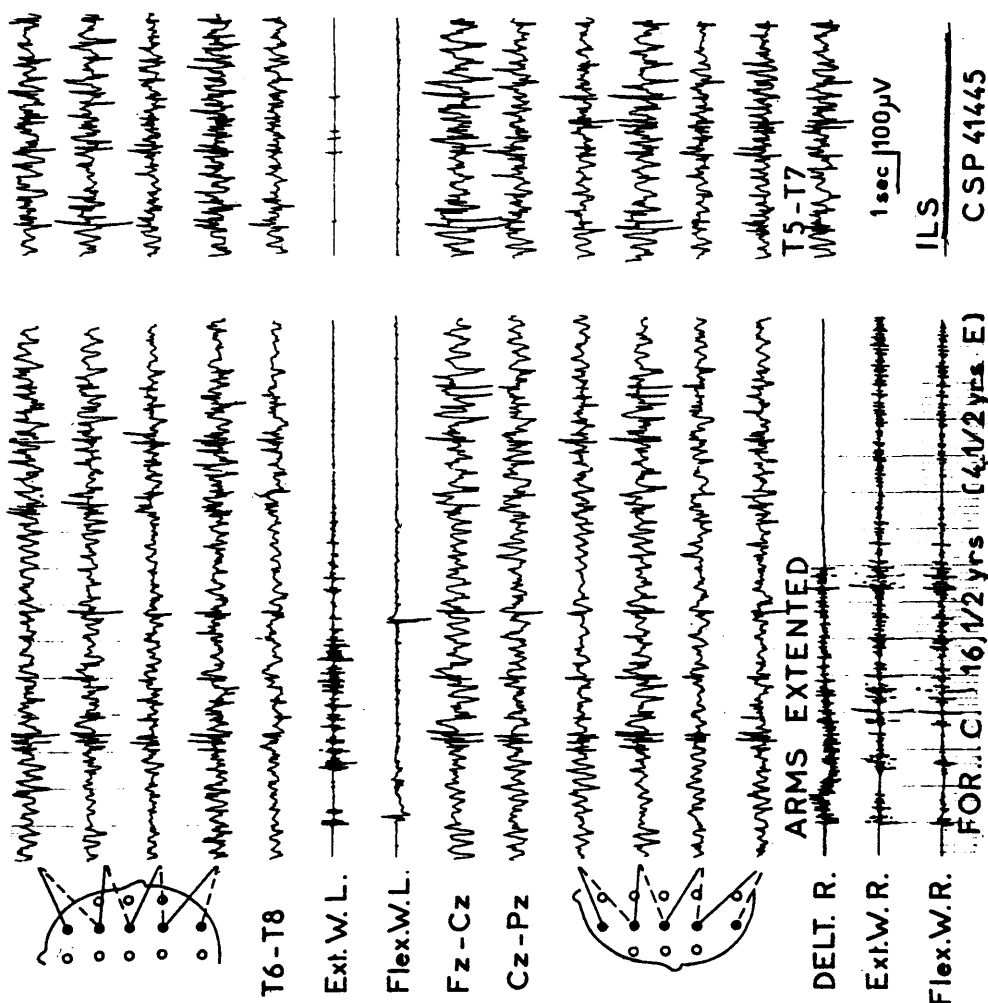
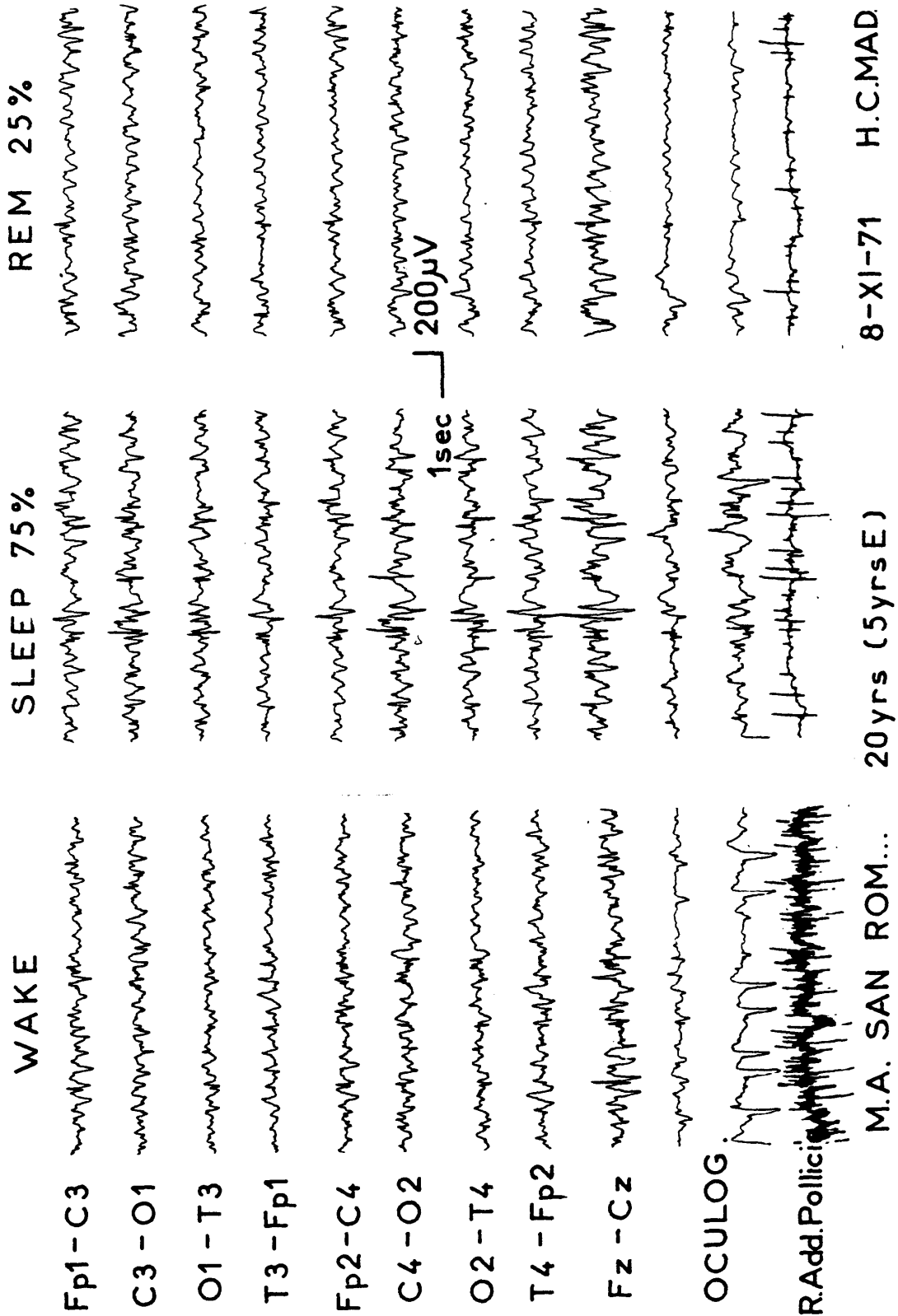




Fig. 23.-

Evolución de las mioclomas en las diferentes fases de sueño:

Se observa una disminución progresiva de las mismas.



8-XI-71 H.C.MAD

20yrs (5yrs E)

M.A. SAN ROM...

#### D). LAS CRISIS EPILEPTICAS

Es uno de los elementos que forman la triada sintomática de la enfermedad de LAFORA.

Nosotros aportamos los únicos documentos poligráficos de la Literatura (1 caso fué presentado por ROGER y Col. 1.965).

Hemos podido registrar 38 crisis:

- 28 espontáneas
- 10 provocadas:
  - 1 por la hiperventilación
  - 4 por la estimulación luminosa intermitente
  - 5 por inyección IV de cardiazol (Metrazol).

Estos registros nos permiten precisar que no se trata de crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas de tipo Gran Mal, como se han descrito hasta ahora en la Literatura, ni desde el punto de vista clínico ni electroencefalográfico.

Los episodios críticos registrados son polimorfos y los podemos clasificar en tres grupos:

- 1º) Crisis generalizadas CLONICAS (Fig. 25, 28 )
- 2º) Crisis Hemitónicas (Fig. 30 )
- 3º) Crisis generalizadas Tónico-clónicas (Fig. 29, 31 )

La mayoría de los episodios registrados son crisis generalizadas de tipo clónico, que se caracterizan:

- CLINICAMENTE en la fase inicial aparecen clonias difusas extremadamente rápidas (fase vibratoria), después estas clonias se van haciendo progresivamente más espaciadas, es la fase clónica terminal. A veces van precedidas de accesos mioclónicos repetidos que parecen anunciar la llegada del episodio crítico y el paciente presenta cambios en su comportamiento (irritabilidad, desazon, etc), como si la presintiera.

En ocasiones puede observarse un predominio sobre un hemicuerpo (Fig. 24 ).

La duración media de las crisis es de 1 a 2 minutos.

La conciencia muchas veces parece estar conservada pero es muy difícil comprobarlo.

- ELECTROENCEFALOGRAFICAMENTE se caracterizan ante todo por descargas de puntas muy rápidas que no implican prácticamente la presencia de ondas lentas ni aún en la fase terminal del episodio crítico. Las crisis no van seguidas de una verdadera extinción post-crítica como la que se observa en las crisis generalizadas tónico-clónicas tipo Gran Mal. Sólomente lo hemos observado en tres ocasiones, o sea, tres crisis sobre 38 han sido seguidas de un silencio post-crítico: Dos provocadas por Metrazol (Fig. 31 ) y una crisis espontánea (Figs. 26,35).

En un caso, hemos registrado un tipo de crisis muy particulares, CRISIS HEMI-TONICAS (en este caso, cabe pensar si se trata todavía de crisis vibratorias de pre-

dominio unilateral (Observ. 5 ).

En algunas ocasiones, hemos registrado crisis convulsivas generalizadas TONICO-CLONICAS (Figs, 29, 31), sin embargo, aún estos casos, tenemos la impresión que la fase clínicamente tónica, puede corresponder más bien a una fase vibratoria.

Fig. 24.-

GRASS. C.

CRISIS ESPONTANEA que se caracteriza:

- Desde el punto de vista clínico: por una contracción vibratoria que predomina netamente en el músculo deltoides derecho, mientras que en los otros músculos se ponen en evidencia gran número de mio-clonias.

- Desde el punto de vista EEG: por la aparición de polipuntas rápidas de neto predominio en hemisferio izquierdo.

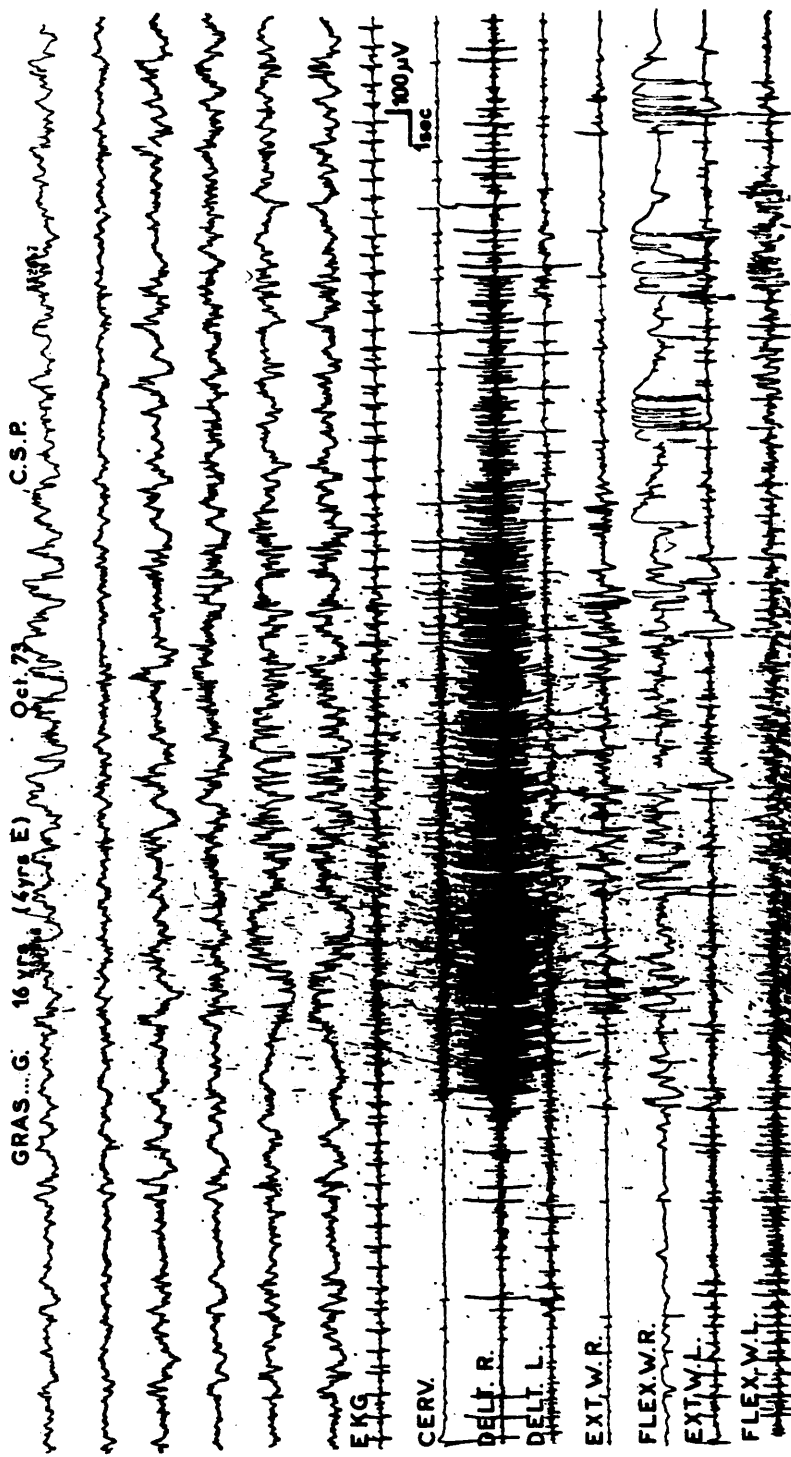


Fig. 25.-

HAHN. P.

CRISIS ESPONTANEA.

Desde el punto de vista EEG: Se caracteriza por la aparición de puntas y a veces de polipuntas ondas generalizadas a ambos hemisferios, pero de predominio anterior; después durante las manifestaciones motoras, los trazados están muy artefactuosos; finalmente al acabar la crisis, se observa una depresión pero no un silencio post-crítico, seguido al cabo de un minuto por la aparición de potenciales theta difusos a los que se sobreañaden algunas puntas lentas.

Desde el punto de vista clínico: Al principio, coincidiendo con las puntas y polipuntas ondas difusas en el EEG, el sujeto tiene la mirada fija y presenta mioclonias palpebrales. Después se observan sacudidas clónicas generalizadas.

Desde el punto de vista EMG: En el EMG registrado sobre los dos músculos deltoides, no se observa contracción tónica, pero desde el comienzo aparecen sacudidas clónicas rápidas que van a persistir a lo largo de toda la crisis.



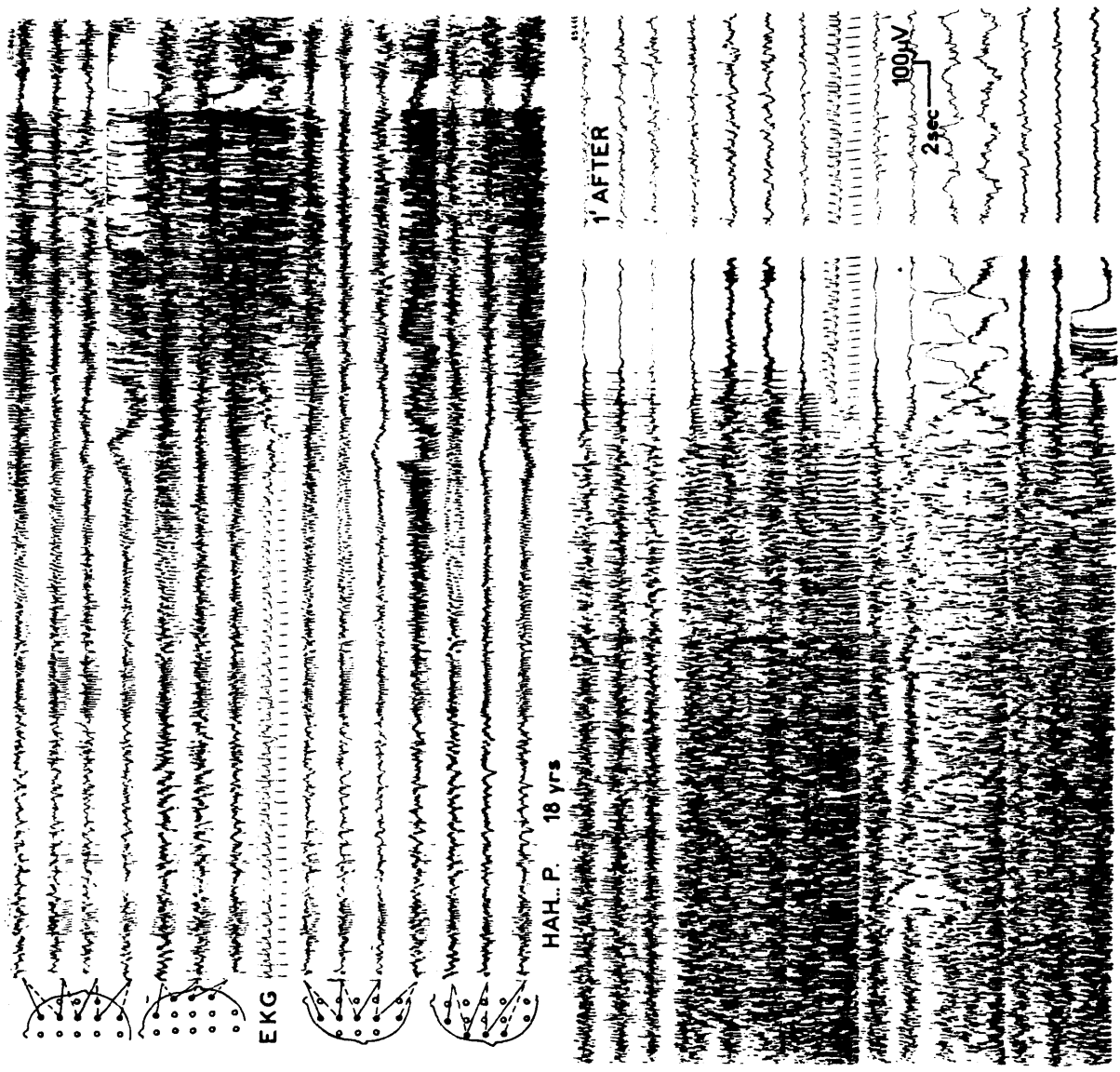
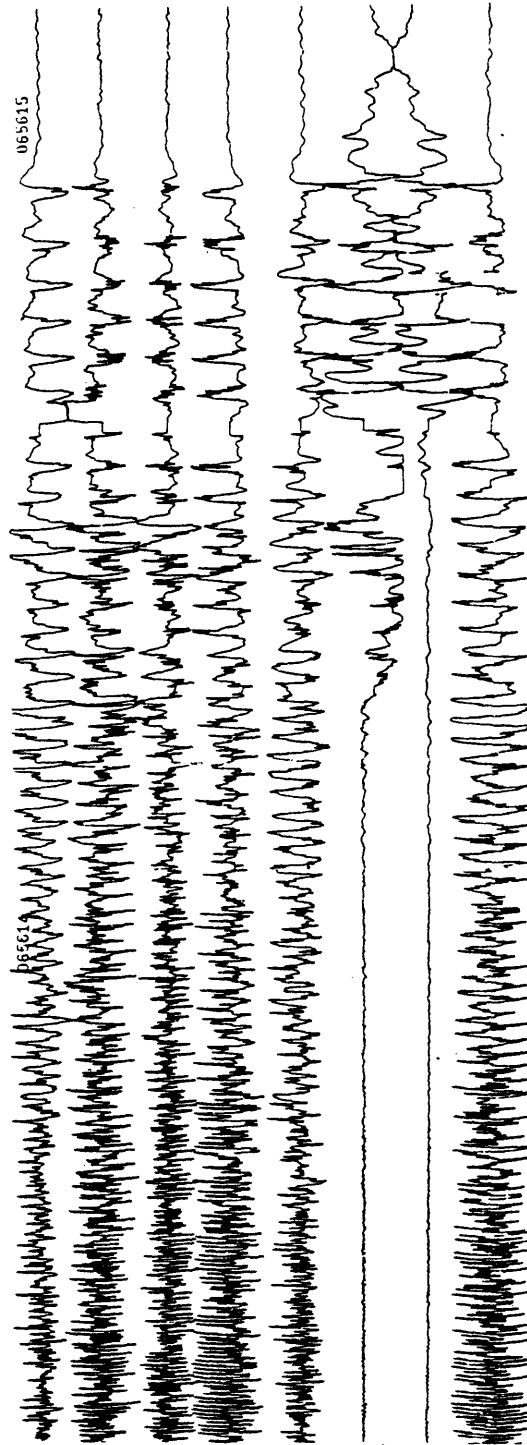
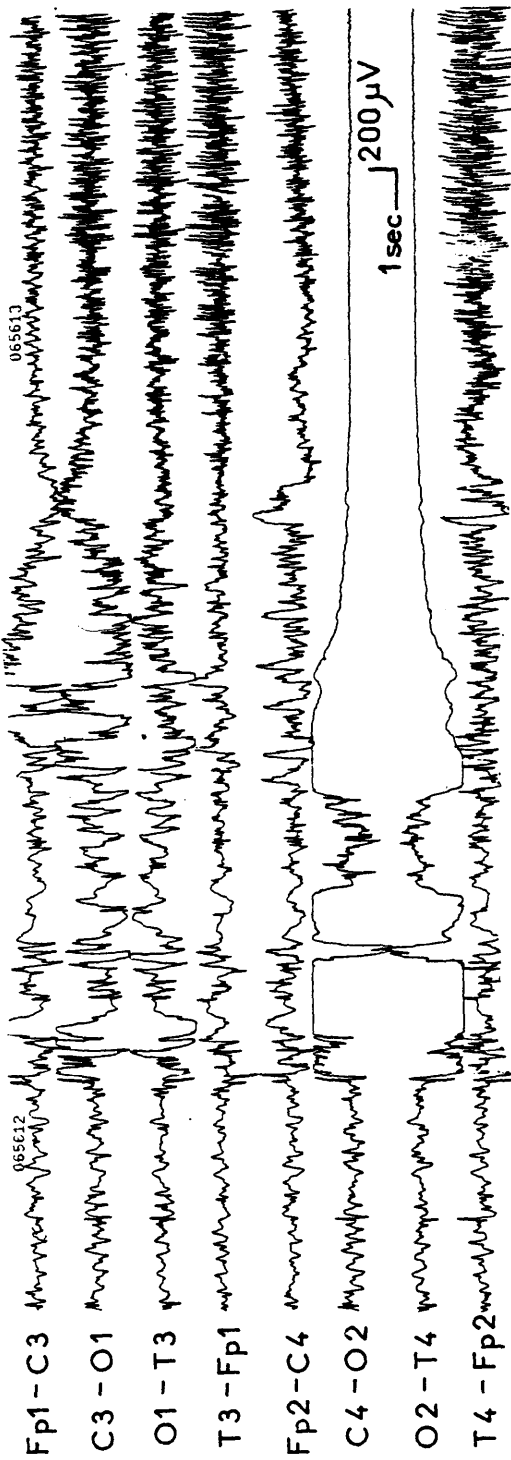


Fig. 26.-

### CRISIS ESPONTANEA

- Desde el punto de vista EEG, se caracteriza por una descarga generalizada de puntas y polipuntas rápidas, que aumentan progresivamente de amplitud y disminuyen de frecuencia , intercalándose paulatinamente elementos lentos para finalizar con descargas de polipuntas-onda difusas y seguida después por un periodo de extinción post-crítica de la electrogénesis cerebral.

- Desde el punto de vista clínico hay una fase inicial que podemos etiquetar de vibratoria correspondiente a la descarga de P y PP rápidas. Seguida por clonias generalizadas que se van espaciando progresivamente.



M.A. SAN ROM...

20 yrs (5 yrs E)

8-XI-71

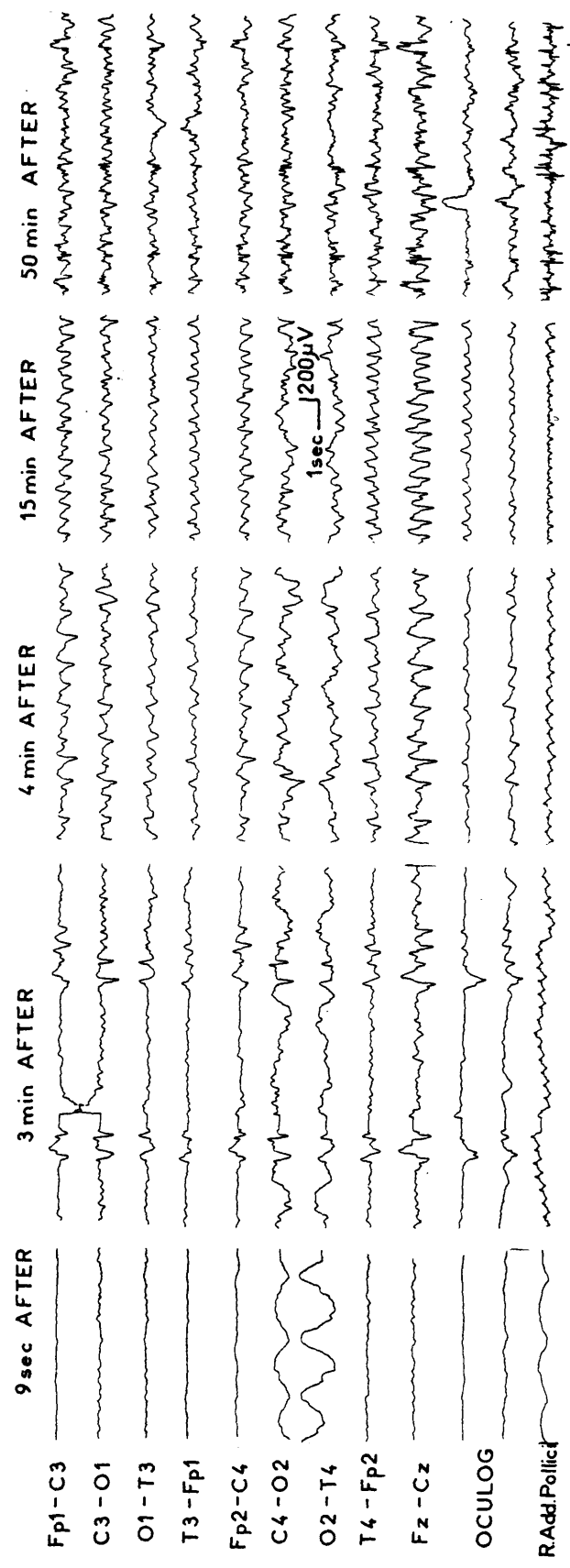
H.C.MAD.

Fig. 27.-

#### PERIODO POSTCRITICO

(Continuación de la figura anterior).

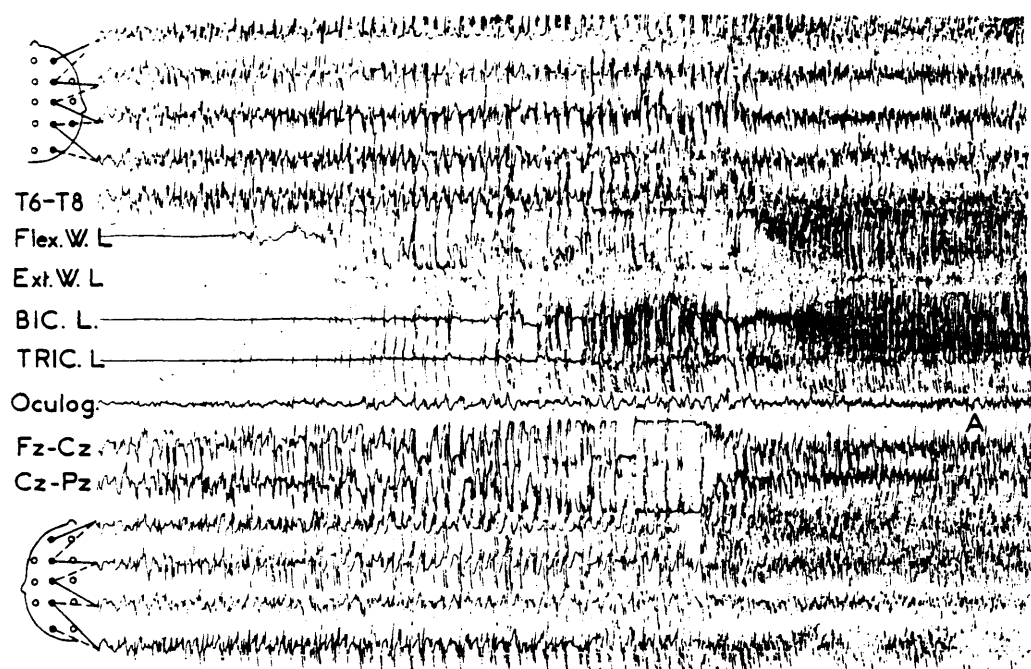
Después de un periodo de extinción postcrítica, la electrogénesis cerebral va organizándose progresivamente, apareciendo los grafoelementos lentos de forma difusa hipsincrona, y hasta después de 50 minutos del episodio crítico no se observan las anomalías irritativas; la aparición de descargas paroxísticas coincide desde el punto de vista clínico con la reaparición de las mioclonias.



M.A. SAN ROM... 20 yrs (5 yrs E) 8-XI-71 H.C.MAD

Fig. 28.-

CRISIS CLONICA GENERALIZADA (espontánea).



FOR... C. 16, 1/2 (5 yrs E)

CSP 41493

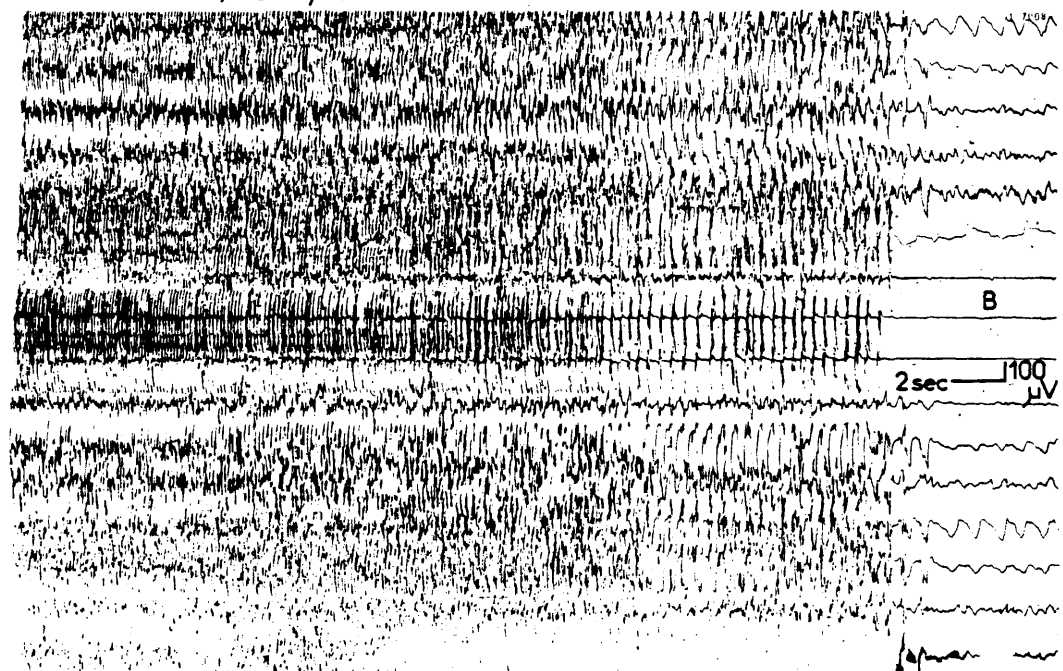


Fig. 29.-

CRISIS PROVOCADA POR LA E.L.I.:

Crisis aparentemente tónico-clónica. En la fase inicial tónica uno se puede preguntar si no se trata de una fase vibratoria rápida.



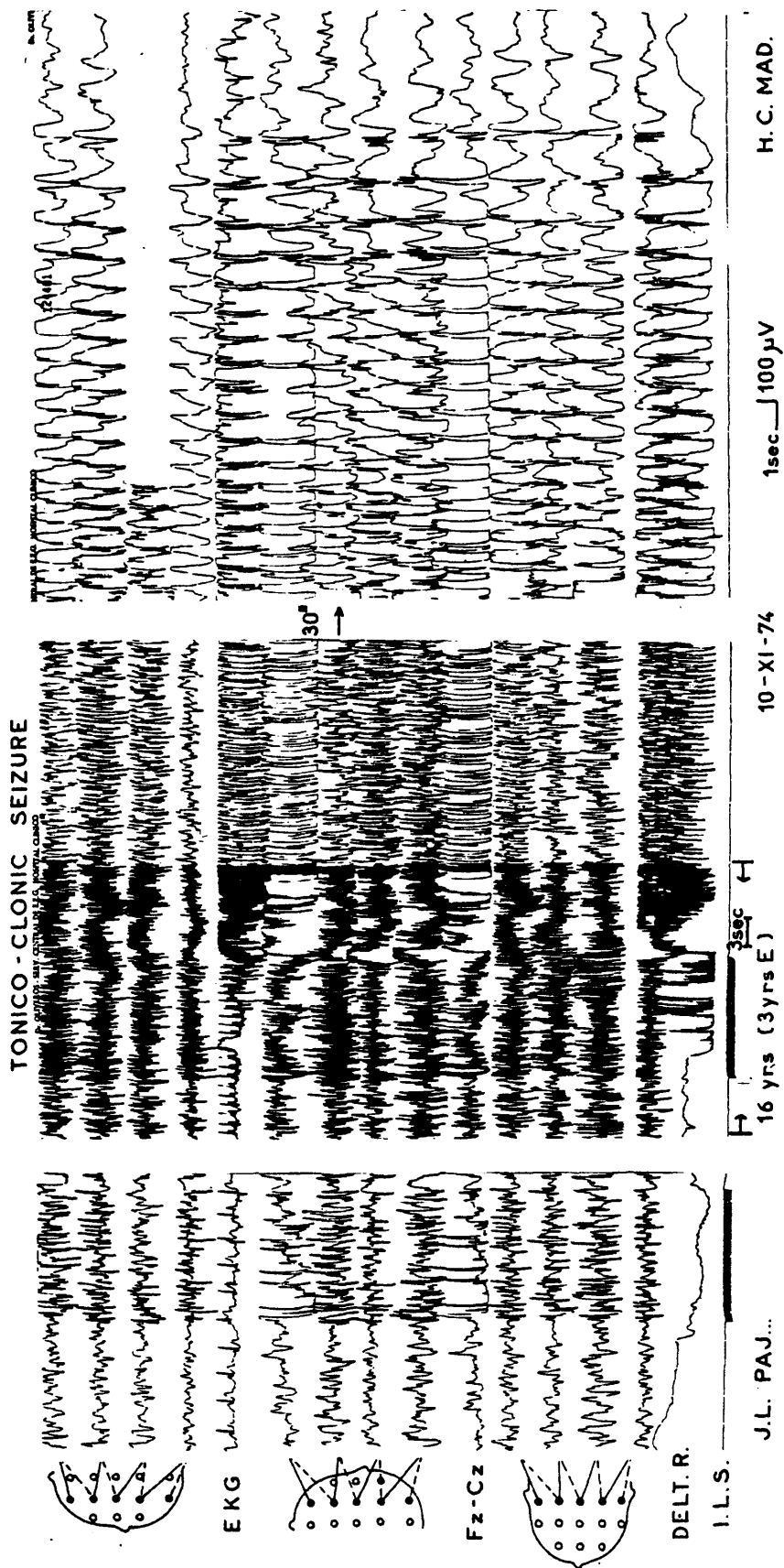


Fig. 30.-

LAUR, P.

CRISIS PROVOCADA POR LA E.L.I.

(El registro está dividido en 6 trozos, puestos uno a continuación del otro sin interrupción, de arriba abajo).

Al comienzo de la crisis, se observa primero la aparición de mioclonias sobre el deltoides derecho, después durante una decena de segundos aparece una contracción tónica irregular, interrumpida por periodos de silencio. A continuación aparecen clonias generalizadas, registradas aquí sobre los músculos periorbiculares de los labios y el deltoides derecho, que van espaciándose progresivamente, a menudo síncronos sobre los dos músculos registrados y predominando sobre los músculos faciales al final de la crisis.

El EEG (vertex), está muy artefactado y es prácticamente imposible describir las modificaciones eventuales que aparecen durante la crisis.

Después de la crisis se observa una depresión de la electrogénesis cerebral.

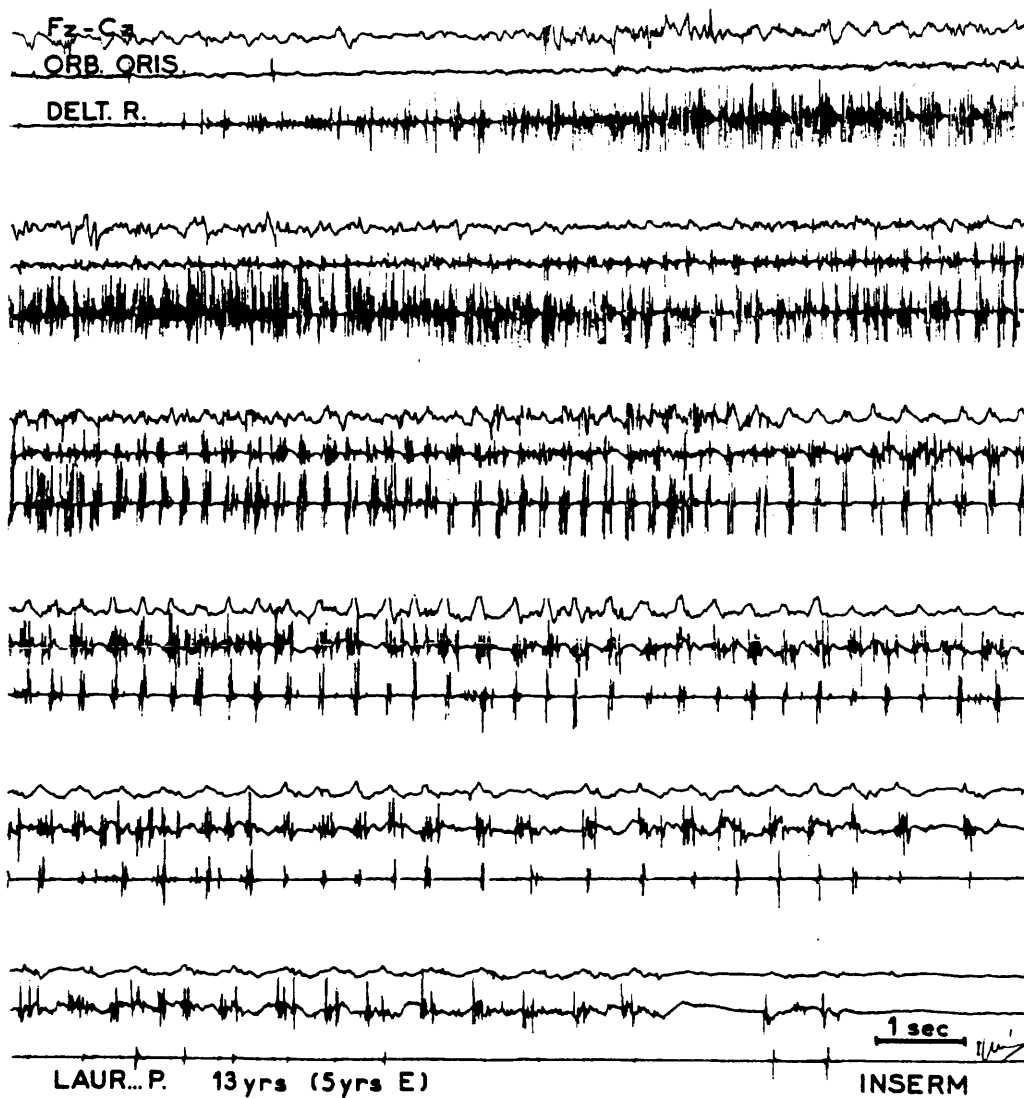


Fig. 31.-

RAN. A

ACTIVACION CON METRAZOL

Crisis después de 250 mgs, de Metrazol.

Arriba: Se observan numerosas polipuntas y mioclonias generalizadas antes del comienzo de la crisis.

La crisis se caracteriza en el EEG por la aparición de ritmos rápidos y sobre el EMG por una breve fase tónica (6 sg.) seguida inmediatamente por una fase clónica prolongada. Después se observa una importante depresión postcrítica de la electrogénesis cerebral.

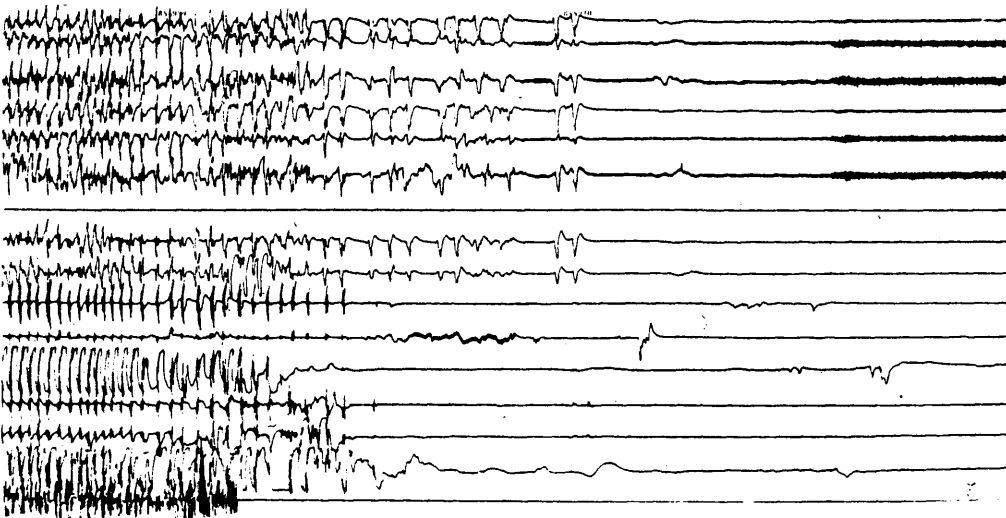
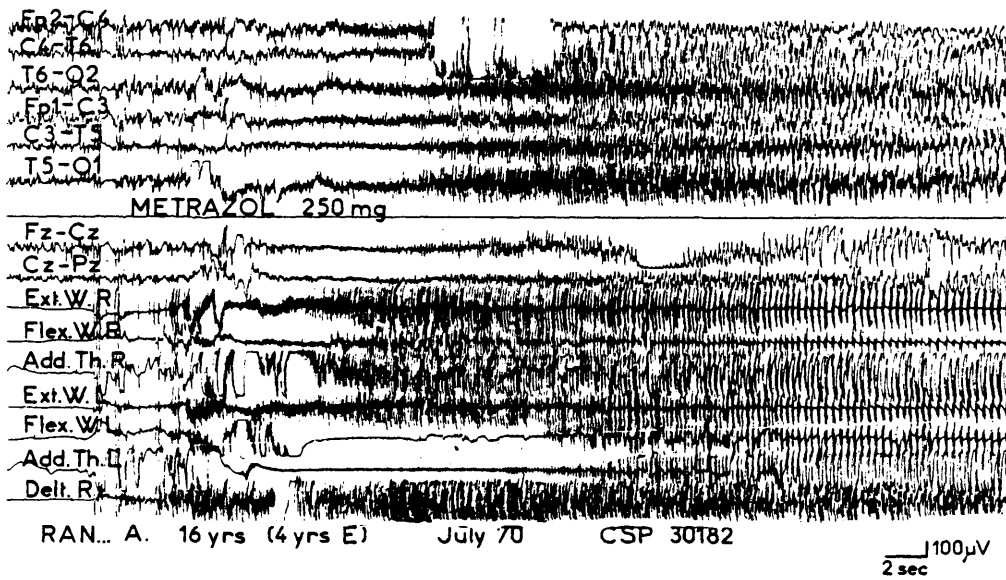
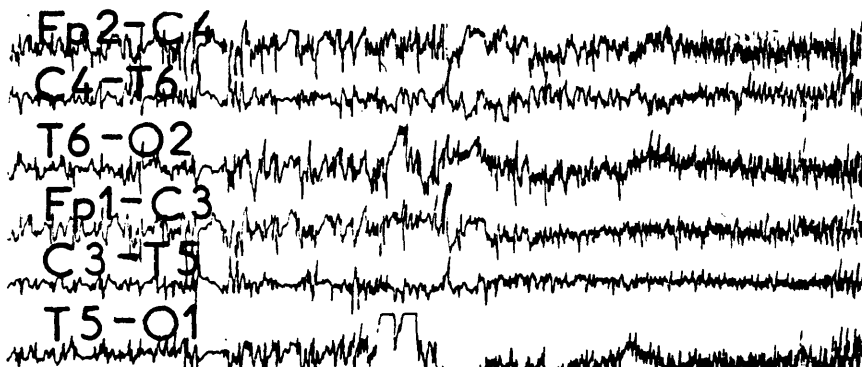


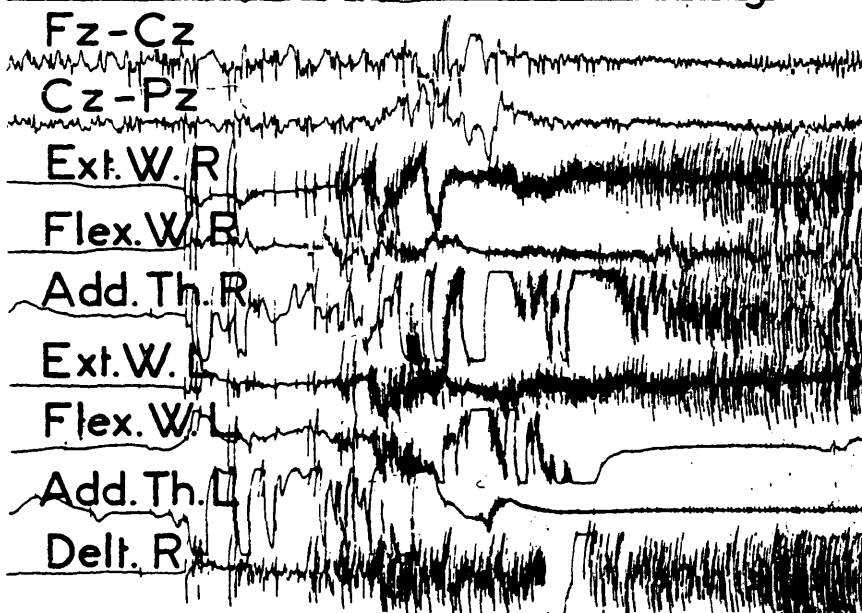
Fig. 32.-

RAN, A.

Detalle del comienzo de la crisis anterior: Hay que destacar la brevedad de la contracción tónica inmediatamente seguida de clonias rápidas.



METRAZOL 250 mg



RAN... A. 16 yrs (4 yrs E)

Fig. 33.-

FALL. N.

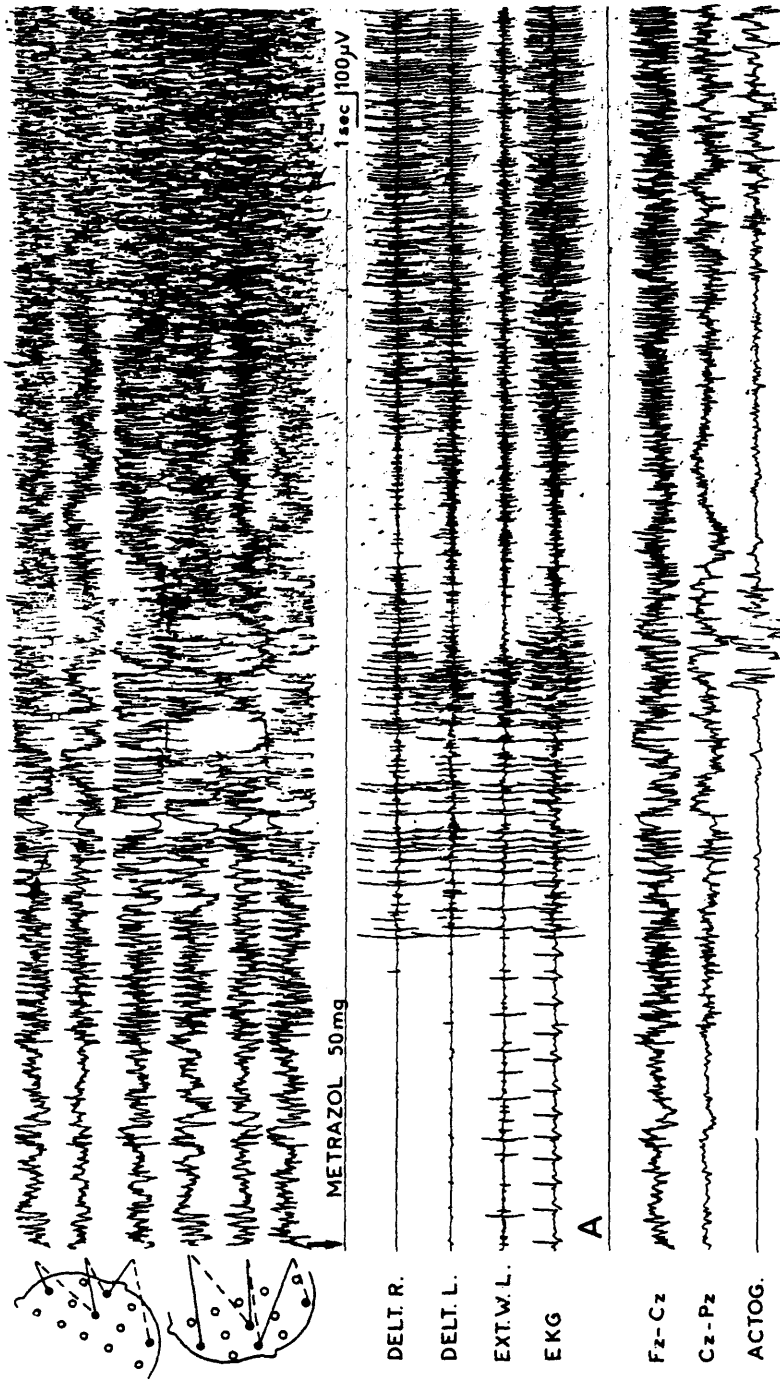
CRISIS CLONICA GENERALIZADA (después de inyectar  
50 mg. de Metrazol)

A) - Ante todo se observa la aparición de polipuntas y polipuntas ondas generalizadas después aparecen mioclonias de frecuencia elevada, entre 8 y 12/seg.

Hay que destacar la ausencia total de contracción tónica.

Sigue en la figura 34 ( B )





C.S.P. 25859

FALL... N. 14yrs (2yrs E)

Fig. 34.-

FALL. N.

CRISIS CLONICA GENERALIZADA (continuación de la anterior).

B) - Progresivamente las mioclonias se van espaciando hasta desaparecer, mientras que la descarga sobre el EEG a tipo de puntas ondas lentas degradadas, difusas a ambos hemisferios, continua durante algunos segundos.

Sigue en la figura 35 ( C )

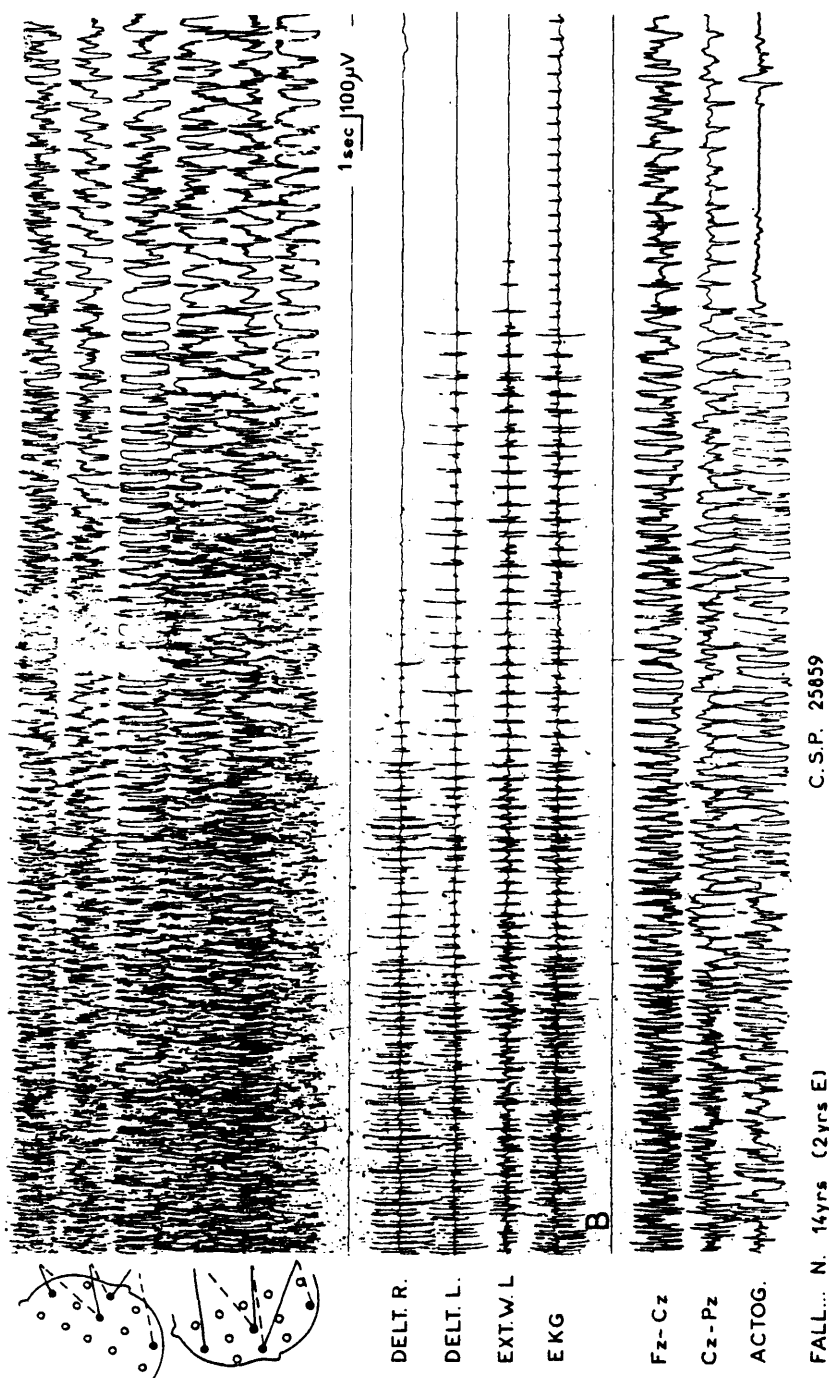


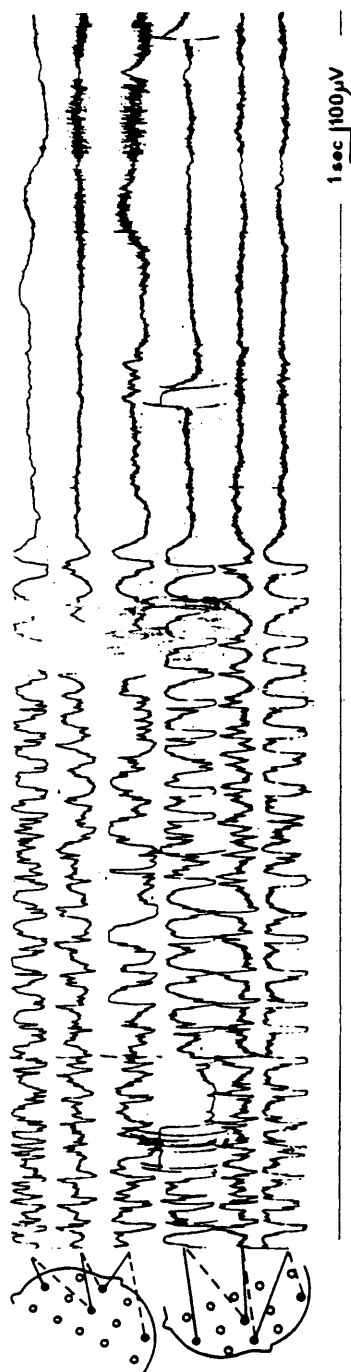
Fig. 35.-

FALL. N.

CRISIS CLONICA GENERALIZADA (es la tercera y última parte, continuación de la anterior).

C) - La descarga generalizada de puntas ondas lentas persiste todavía durante unos 20 segundos más, para desaparecer de forma brusca y ser sustituida por una desincronización sobrecargada de artefactos musculares sin que se evidencie actividad muscular a nivel de los músculos registrados.

Desde el punto de vista vegetativo: Coincidiendo con la desincronización aparecen alteraciones del ritmo cardiaco.



DELT. R.

DELT. L.

EXT. W. L.

EKG

C

Fz-Cz

Cz-Pz

ACTOG.

FALL... N. 14yrs (2yrs E)

C.S.P. 25859

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los datos electroencefalográficos y poligráficos que acabamos de describir nos proporcionan elementos necesarios para hacer el diagnóstico diferencial con :

- A).- La epilepsia generalizada primaria
- B).- La disinergia cerebelosa mioclónica (DCM) con epilepsia o síndrome de Ramsay-Hunt.
- C).- Otras epilepsias mioclónicas progresivas sin cuerpos de inclusión de LAFORA.

A). EPILEPSIA MIOCLONICA PROGRESIVA con inclusiones de LAFORA y  
EPILEPSIA GENERALIZADA PRIMARIA.

Como hemos dicho anteriormente la E.M.P.L. puede tener como síntoma inicial una crisis convulsiva generalizada. Desgraciadamente nosotros no poseemos más que 6 casos observados desde el comienzo de la enfermedad, con estudios electroencefalográficos; en uno de ellos, el EEG fué realizado antes de presentar el primer síntoma, pues era hermano de un paciente afecto de una E.M.P.L. (Observ. nº 3. Fig. 4 ), en los otros casos (Observaciones N°: 5, 10, 11, 13 y 14), un EEG fué realizado inmediatamente después de la primera crisis (Fig. 1).

Los estudios electroencefalográficos efectuados antes o desde el comienzo de la

enfermedad (fase inicial), muestran descargas generalizadas de punta-onda rápida, espontáneas y a la estimulación luminosa intermitente; estas descargas son análogas a las observadas en la epilepsia generalizada primaria (GASTAUT 1963, GASTAUT, 1970, GASTAUT y Cols 1972, GASTAUT y Cols 1973, GASTAUT y Cols 1974) y no pueden constituir un elemento de diferenciación. Sin embargo la actividad de fondo posterior es lenta y degradada con escasa reactividad en las E.M.P.L., mientras que en la epilepsia generalizada primaria la electrogénesis cerebral de fondo posterior es normal.

Estas constataciones están de acuerdo con las de DELAY y Cols (1947), ROGER y Cols (1965) y COLLOMB y Cols (1968) que señalan la existencia de una actividad de fondo posterior anormal aún antes de la primera crisis.

Este único elemento, el enlentecimiento de la actividad de fondo, aunque sea interesante, no puede ciertamente ser utilizado como dato único para formular el diagnóstico de la E.M.P.L. con el pronóstico que implica, pero sí es un dato valioso para orientarlo.

Quizás registros poligráficos de sueño espontáneo realizados en la fase inicial de la enfermedad, nos proporcionaría más datos útiles para el diagnóstico diferencial entre EMPL y epilepsia generalizada primaria.



B). EPILEPSIA MIOCLONICA PROGRESIVA con inclusiones de LAFORA y  
DISINERGIA CEREBELOSA MIOCLONICA ( DCM ) CON EPILEPSIA  
(síndrome de Ramsay-Hunt).

Diagnóstico diferencial electroencefalográfico y poligráfico :

a.- El electroencefalograma : Después de 1 a 3 años de evolución, el EEG de vigilia en la EMPL muestra una actividad de fondo lenta sin reactividad, sin embargo en la DCM con epilepsia la electrogénesis cerebral de fondo sigue estando bien organizada (Fig. 36).

En la DCM con epilepsia la organización cíclica del sueño es normal y, durante la fase movimientos oculares rápidos, aparecen brotes de polipuntas rápidas de mediano y alto voltaje en las regiones centrales y sobre el vertex (TASSINARI y Cols, 1973,1974). Dichos grafoelementos no han sido hallados en el sueño de las EMPL, sin embargo en los cuales hay una desorganización total de la estructura cíclica del sueño, siendo imposible identificar las diferentes fases de sueño lento por ausencia de los elementos fisiológicos del mismo (puntas al vertex, spindles, complejos K).

b.- La poligrafía : Pone de manifiesto el mioclonus de acción, típico en la disinergia cerebelosa mioclónica con epilepsia (GIRARD y Cols 1949, GIRARD y GARDE 1947, TASSINARI y Cols 1973, TASSINARI y Cols 1974, TASSINARI y Cols 1975 , KREINDLER y Cols 1965, CHRISTOPHE y GRUNER 1956, BARSY y Cols 1968, NOAD y Cols 1960, WOHLFART y HOOK 1951) En las epilepsias mioclónicas progresivas con

inclusiones de LAFORA, son muy numerosas las mioclonias parcelares, bilaterales y asíncronas, en reposo (Fig. 19) y estas son excepcionales en el síndrome de Ramsay-Hunt.

Fig. 36.-

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

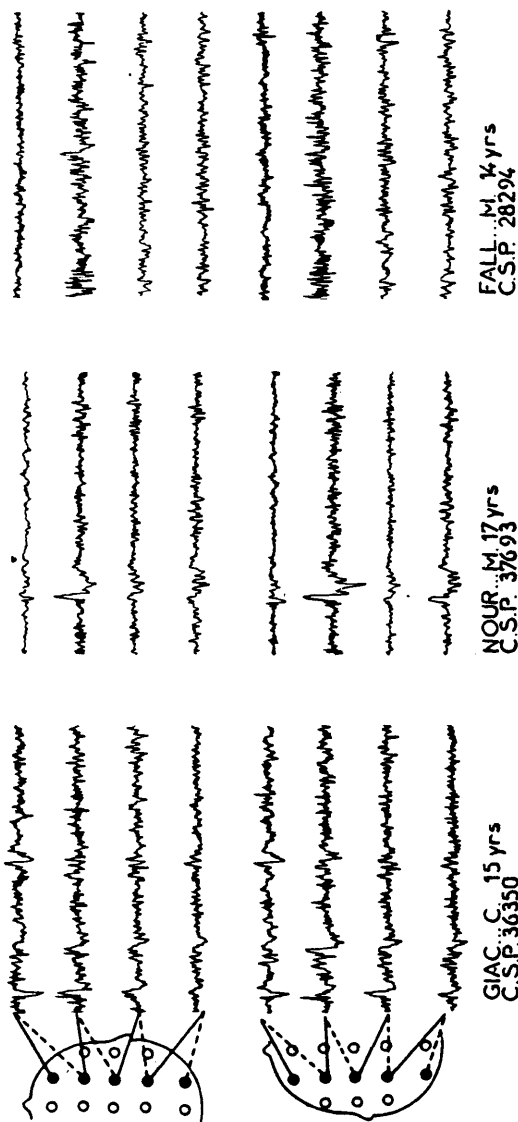
Comparación de los trazados EEG en reposo entre 3 casos de disineria cerebelosa mioclónica de Ramsay-Hunt (arriba) y 3 casos de enfermedad de Unverricht-Lundborg con cuerpos de inclusión de Lafora.

La edad media es análoga, mientras que la duración de la evolución de la enfermedad es de 5 años y medio para los casos de Ramsay-Hunt, y de 4 años, 1 año y, 6 meses, para los casos de Unverricht-Lundborg-Lafora.

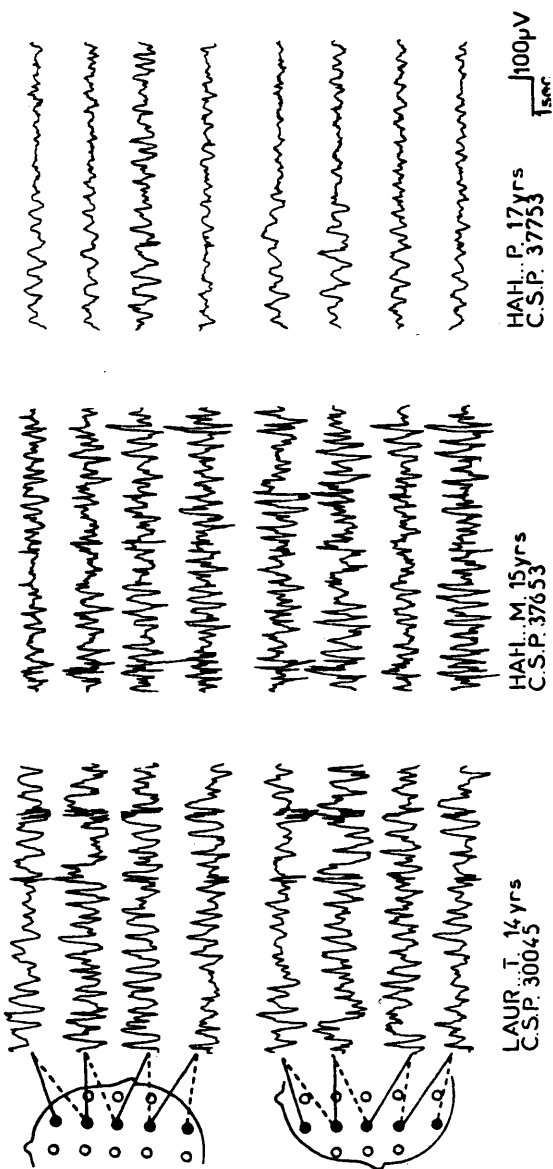
La actividad de fondo está bien organizada en la enfermedad de Ramsay-Hunt, mientras que en la enfermedad de Lafora predominan las actividades lentas (theta y delta) de forma difusa, sin reactividad.

En los casos de enfermedad de Lafora, las anomalías a tipo de puntas rápidas, son muy numerosas, frecuentemente asimétricas, asíncronas o multifocales con predominio en regiones posteriores.

# DYSSYNERGIA CEREBELLARIS NYOCLONICA WITH EPILEPSY



## UNVERRICHT-LUNDBORG WITH LAFORA BODIES



C). EPILEPSIA MIOCLONICA PROGRESIVA con inclusiones de LAFORA y otras EPILEPSIAS MIOCLONICAS PROGRESIVAS, sin cuerpos de inclusión de LAFORA que comprenden diversas afecciones que tienen en común la triada sintomática (epilepsia, mioclonias y transtornos psíquicos) y la ausencia de cuerpos amiláceos :

En las formas de E.M.P. llamadas "degenerativas" el aspecto anatómico de esta variedad es esencialmente la ausencia de cuerpos de inclusión de LAFORA y la presencia de degeneraciones inespecíficas del sistema olivo-dentado.

El diagnóstico diferencial actualmente es difícil de considerar pues la casuística de que disponemos es escasa :

- 7 casos personales de E.M.P.(síndrome de Unverricht-Lundborg) de tipo "degenerativo" con estudios anatomopatológicos.
- 18 casos publicados en la Literatura: VAN BOGAERT (1929) 2 casos; DIMITRI (1932) 2 casos; YAKOVLEV (1942) 1 caso, VAN BOGAERT (1949) 1 caso; MORGENTHALER (1952) 2 casos; HENNEAUX (1958) 1 caso que fué publicado desde

el punto de vista clínico por CORDIER en 1.949, FRANCK y REZNICK (1.967), YOKOI y Cols (1.965) 2 casos, GOUTTIERES (1.968) 1 caso, DAM y MOLLER (1.968) 1 caso, HALTIA y Cols (1.969) 3 casos, MATTHEWS y Cols (1.969) y ARPA y Cols (1.974) 2 casos.

La homogeneidad semiológica de esta forma no es tan uniforme como la Enfermedad de Lafora.

El comienzo de la enfermedad es a menudo una crisis convulsiva generalizada, a una edad media de 11 años (edades extremas de 2 y 17 años).

El hecho clínico más característico es el de la duración de la evolución que tiene una media de 18,4 años, y que contrasta con la Enfermedad de Lafora la cual tiene una evolución media de 4,3 años en nuestra casuística y de  $5\frac{1}{2}$  años en los casos de la Literatura.

Podemos también decir que la consanguinidad y la afectación de colaterales es frecuente, y parece tratarse de una enfermedad de herencia autosómica recesiva.

Las observaciones de la Literatura son tan raras y parciales que no disponemos de datos electroencefalográficos suficientes y significativos para compararlos con los de nuestra casuística ni con nuestras observaciones de Enfermedad de Lafora. En dos de nuestros casos estudiados se realizaron estudios poligráficos de sueño espontáneo nocturno completos a los 3 y 5 años de evolución respectivamente (eran dos hermanos a-

fectos de E.M.P. sin cuerpos de inclusión de Lafora de 17 y 19 años) que ponen en evidencia una desorganización de la estructura cíclica del sueño, pero en los que es posible la identificación de las diferentes fases de sueño lento por estar presentes los elementos fisiológicos del mismo (spindles, complejos K, puntas al vertex). Este elemento sería un dato muy importante para el diagnóstico diferencial ya que en las E.M.P. con cuerpos de inclusión de Lafora no hemos sido capaces de identificar los elementos fisiológicos de sueño. Además hay que remarcar que en estos dos casos no hemos observado la presencia de fase de sueño de movimientos oculares rápidos y sin embargo en todas las observaciones de enfermedad de Lafora estaba presente. Esto también sería un elemento importantísimo para el diagnóstico diferencial si se confirmara en otros casos, pero desgraciadamente son insuficientes las observaciones estudiadas. Se puede pensar que estudios electroencefalográficos sistemáticos y evolutivos, y registros de sueño podrían aportar datos útiles al diagnóstico.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES.

La epilepsia mioclónica progresiva con cuerpos de inclusión de LAFORA (E.M. P.L.) fué individualizada en 1.911 por este autor. Desde entonces numerosas observaciones han sido publicadas en la literatura mundial; sin embargo estas comportan pocos datos sobre la electrogénesis cerebral y su evolución durante la enfermedad. El objeto de este trabajo era el de aportar un estudio longitudinal electroencefalográfico y poligráfico durante la vigilia y el sueño.

Este trabajo se basa en el estudio de 18 casos (7 hembras y 11 varones) de enfermos de origen diverso (Francia, Italia, Africa del Norte y España) que entran en el cuadro de las epilepsias mioclónicas progresivas con cuerpos de inclusión de LAFORA.

### 1). ESTUDIO CLINICO.

Todos los casos de enfermedad de LAFORA comprobados anatomopatológicamente que hemos estudiado, presentan un cuadro clínico muy estereotipado que se caracteriza por una sintomatología descrita en la literatura esporádicamente. En el presente estudio se hace una sistematización de los síntomas recogidos comparativamente con la de los casos publicados. Las conclusiones que deducimos de nuestro estudio son las siguientes:

1º) Gran incidencia de consanguinidad, pues la encontramos en 6 de 11 familias ( 55 % ).

2º) La familiaridad es muy frecuente, así tenemos 13 casos sobre 18, sin embargo no hemos hallado jamás ascendientes afectos.



3º) Existe un discreto predominio en varones, en nuestra casuística tenemos 11 varones y 7 hembras.

4º) La aparición de los primeros síntomas de la enfermedad se cifra alrededor de la pubertad en sujetos sin antecedentes patológicos personales ni familiares.

5º) La aparición de la primera crisis convulsiva generalizada es a una edad media de 13 años (con edades extremas de 8 y  $16\frac{1}{2}$  años).

6º) El intervalo de tiempo que transcurre entre la primera y la segunda crisis convulsiva es de un año aproximadamente (11,7 meses de tiempo medio). Dicho dato nos parece interesante desde el punto de vista diagnóstico, aunque no se recoja en la literatura, ya que de una forma estereotipada en todos nuestros casos la aparición de la segunda crisis convulsiva parece marcar un hito importante en la evolución de la enfermedad, pues a partir de la cual hay un rápido deterioro psico-físico.

7º) El comienzo de los trastornos psíquicos es a una edad media de 13,1 años (extremos de 8 y  $16\frac{1}{2}$  años). En muchos casos dichos trastornos en un principio parecen ser reactivos a la primera crisis o al tratamiento a que fueron sometidos, pero a partir de la segunda crisis se puede observar un claro deterioro evolutivo.

8º) Las mioclonias comienzan a aparecer a una edad media de 15 años (extremos de 11 y 19 años).

9º) Trastornos visuales en un 83 % de casos (en 15 de 18 sujetos); hay que destacar que la incidencia de dicha sintomatología en nuestra casuística es muy superior a la descrita por otros autores y nos parece un elemento importante para el diagnóstico.

10º) Demencia e incapacidad total a una edad media de 15,8 años (extremos de 13 y 21 años).

11º) La muerte sobreviene a una edad media de 17,3 años (extremos de 15 y 21 años) después de un periodo evolutivo medio de 4,3 años (extremos de 2 y 10 años).

Quizás debamos insistir en la gran incidencia de trastornos visuales en nuestra casuística y en la importancia del intervalo entre la primera y la segunda crisis convulsiva, datos que no se recogen claramente en la literatura.

(En las páginas siguientes tenemos los cuadros que resumen los datos clínicos de nuestras observaciones).

# ENFERMEDAD DE LAFORA

(RESULTADOS CLINICOS DE 18 CASOS PERSONALES)

|                               |                                      |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| SEXO                          | 7 ♀ (38,8%) y 11 ♂ (61,2%)           |
| CONSANGUINIDAD                | 55 % (EN 6 DE 11 FAMILIAS)           |
| FAMILIARIDAD                  | 11 FAMILIAS (18 SUJETOS)             |
| COMIENZO TRASTORNOS PSIQUICOS | EDAD MEDIA 13,1 AÑOS (8-16 1/2 AÑOS) |
| PRIMERA CRISIS                | EDAD MEDIA 13 AÑOS (8-16 1/2 AÑOS)   |
| INTERVALO DE LA 2A CRISIS     | 11,7 MESES (2-48 MESES)              |
| COMIENZO MIOCLONIAS           | EDAD MEDIA 15 AÑOS (11-19 AÑOS)      |
| TRASTORNOS VISUALES           | EN 15 SUJETOS DE 18 A. O SEA EL 83 % |
| DEMENCIA, INCAPACIDAD TOTAL   | EDAD MEDIA 15,8 AÑOS (13-21 AÑOS)    |
| MUERTE                        | EDAD MEDIA 17,3 AÑOS (15-21 AÑOS)    |
| EVOLUCION                     | 4,3 AÑOS (2-10 AÑOS)                 |

ENFERMEDAD DE LAFORA

( RESULTADOS ESTADISTICOS DE LOS 18 CASOS ESTUDIADOS)

|    |                                     | Carácter<br>* CL ** CN | Media ( CN )<br>% o ( CL ) | Desviación<br>típica | Error standard | t - Student | POBLACION<br>Intervalo de confianza con $p < 0,05$ |                 |
|----|-------------------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------|----------------|-------------|--|-----------------|
|    |                                     |                        |                            |                      |                |             | limite inferior (***)                              | limite superior |
| 1  | Sexo                                | CL                     | 51%<br>39%                 | -                    | 0,115          | -           | 34%<br>19%   | 81%<br>66%      |
| 2  | Consanguinidad                      | CL                     | 55%                        | -                    | 0,157          | -           | 22%  | 82%             |
| 3  | Transtornos visuales                | CL                     | 83%                        | -                    | 0,089          | -           | 66,6%  | 96,1 %          |
| 4  | Comienzo trans-<br>tornos psíquicos | CN                     | 13,11<br>años              | 2,018                | 0,489          | 2,11        | 12,08  | 14,14           |
| 5  | Edad de la 1ª<br>crisis             | CN                     | 13,08<br>años              | 2,070                | 0,502          | 2,11        | 12,03  | 14,86           |
| 6  | Intervalo de la<br>2ª crisis        | CN                     | 11,88<br>meses             | 13,57                | 3,29           | 2,11        | 4,94   | 18,82           |
| 7  | Comienzo de las<br>mioclonias       | CN                     | 15<br>años                 | 1,915                | 0,464          | 2,11        | 14,02  | 15,98           |
| 8  | Demencia inca-<br>pacidad total     | CN                     | 15,81<br>años              | 1,55                 | 0,400          | 2,13        | 14,96  | 16,66           |
| 9  | Muerte                              | CN                     | 17,39<br>años              | 1,72                 | 0,478          | 2,16        | 16,36  | 18,42           |
| 10 | Tiempo de<br>evolucion              | CN                     | 4,68<br>años               | 2,023                | 0,561          | 2,16        | 3,39   | 5,81            |

\* CL : carácter cualitativo

\*\* CN: carácter cuantitativo

\*\*\* Según tablas de "Límites inferior y superior del intervalo de confianza de un porcentaje" y la interpolación correspondiente (M. Lamotte).

Con los resultados estadísticos de los 18 casos estudiados realizamos la estimación de la población a partir de nuestra muestra :

El trabajo ha sido realizado con una muestra de 18 pacientes cuyas conclusiones deberán ser aplicadas a la población general de sujetos con enfermedad de Lafora. Obtenemos los valores estimados con los márgenes de tolerancia correspondientes y los consiguientes grados de seguridad.

1º). Sexo: Aunque el porcentaje de afectación de varones en nuestra muestra es del 61 % y el de hembras es del 39 %, como estos resultados han sido calculados con una muestra reducida, tenemos que en la población general de pacientes con enfermedad de Lafora el porcentaje de afectación de varones oscilará entre 34 y 81% y el de hembras entre 19 y 66 % con una seguridad del 95 % ( $p < 0,05$ )

2º). Consanguinidad: En nuestra muestra el porcentaje de consanguinidad familiar es del 55 % ( 6 de 11 familias estudiadas ) pero como es el resultado de una muestra reducida tendremos que en la población general de pacientes con enfermedad de Lafora el porcentaje de consanguinidad familiar oscilará entre 22 y 82 % con un margen de confianza del 95 % ( $p < 0,05$ ).

3º). Transtornos visuales: aunque el porcentaje obtenido de trastornos visuales es del 83 %, como el resultado es a partir de una muestra reducida, tenemos que en la población general de pacientes con enfermedad de Lafora el porcentaje de trans-

tornos visuales oscilará entre 66,6 y 96,1 % con una seguridad del 95 % ( $p < 0,05$ ).

4º). Comienzo de los trastornos psíquicos: aunque la edad media obtenida para el comienzo de los trastornos psíquicos ha sido de 13,11 años, como este resultado ha sido calculado con una muestra reducida, tenemos por consiguiente en la población general de pacientes con enfermedad de Lafora que el valor medio de la edad de comienzo de dichos trastornos psíquicos estará comprendido entre 12,08 y 14,14 años, con una seguridad del 95 % ( $p < 0,05$ ).

5º). Primera crisis: aunque la edad media obtenida para la aparición de la primera crisis convulsiva ha sido de 13,08 años, como este resultado ha sido obtenido a partir de una muestra reducida. Tenemos que en la población general de pacientes con enfermedad de Lafora el valor medio de la edad de aparición de la primera crisis estará comprendido entre 12,03 y 14,86 años, con una seguridad del 95 % ( $p < 0,05$ ).

6º). Intervalo de la segunda crisis: aunque la media obtenida para el intervalo de la segunda crisis es de 11,88 meses, como este resultado ha sido obtenido a partir de una muestra pequeña, tenemos que en la población general de pacientes con enfermedad de Lafora el valor medio del intervalo de tiempo entre la 1ª y 2ª crisis convulsiva estará comprendido entre 4,94 y 18,82 meses con una seguridad del 95 % ( $p < 0,05$ ).

7º). Comienzo de las mioclonias: aunque la edad media obtenida para el comienzo de las mioclonias ha sido de 15 años, como este resultado ha sido obtenido a partir de

una muestra reducida. Tenemos que en la población general de pacientes con enfermedad de Lafora el valor medio de la edad de comienzo de las mioclonias estará comprendido entre 14,02 y 15,98 años, con una seguridad del 95 % ( $p < 0,05$ ).

8º). Demencia e incapacidad total: aunque la edad media obtenida ha sido de 15,81 años, como el resultado es a partir de una muestra reducida, tenemos que en la población general de pacientes con enfermedad de Lafora el valor medio de la edad de instauración de la demencia e incapacidad total estará comprendido entre 14,96 y 16,66 años con una seguridad del 95 % ( $p < 0,05$ ).

9º). Muerte: aunque la edad media de la muerte ha sido de 17,39 años, como este resultado ha sido calculado a partir de una muestra reducida, tenemos que en la población general de pacientes con enfermedad de Lafora el valor medio de la edad en que sobreviene la muerte estará comprendido entre 16,36 y 18,42 años, con una seguridad del 95 % ( $p < 0,05$ ).

10º). Evolución: aunque el tiempo de evolución media ha sido de 4,68 años, como este resultado ha sido calculado a partir de una muestra reducida, tenemos que en la población general de pacientes con enfermedad de Lafora el valor medio del tiempo de evolución estará comprendido entre 3,39 y 5,81 años, con una seguridad del 95 % ( $p < 0,05$ ).

## II). ESTUDIO ELECTROENCEFALOGRAFICO Y POLIGRAFICO:

Hemos intentado con estudios longitudinales evolutivos, definir un patrón EEG y poligráfico de esta enfermedad de LAFORA (E.M.P.L.) partiendo de unos rasgos suficientemente homogéneos para permitir un diagnóstico diferencial.

### EEG de vigilia.

a) actividad de fondo: (Figs, 1, 2 y 3) . La electrogénesis cerebral de fondo es compleja y degradada y básicamente está formada por potenciales theta de mediano voltaje sin reactividad a la apertura y cierre de párpados, ni a los diferentes estímulos sensoriales. A veces se sobreañaden frecuencias más lentas, ya sea de forma aislada o en brotes.

b) anomalías paroxísticas intercríticas: (figs, 4, 5, 6 y 7 ).

En todos los casos se tratan siempre de descargas de puntas (P) punta-onda (PO) y polipunta onda (PPO) rápidas, que pueden ser generalizadas bilaterales y simétricas, o focalizadas de claro predominio en regiones posteriores.

c) fotosensibilidad: Es un fenómeno constante en todos los casos estudiados y las características de las descargas a la estimulación luminosa intermitente se pueden resumir así:

- Todas las frecuencias entre 1 y 30 destellos/segundo pueden desencadenar descargas (Figs, 9 y 10 ).



- Las descargas son siempre generalizadas y a tipo de polipuntas o polipuntas - onda difusas de predominio en regiones posteriores (Fig. 10).
- A veces la fotosensibilidad es tan intensa que hay que interrumpir la prueba, si no se quiere llegar a producir una crisis. (Fig. 29).
- Las descargas se acompañan generalmente de mioclonias, ya sean parcelares (en músculos faciales) y segmentarias (de predominio sobre los músculos proximales de los miembros superiores) o generalizadas.
- La fotosensibilidad es muy variable de un sujeto a otro (Figs, 8 y 9) y de un día a otro en un mismo sujeto.

d) efectos de drogas:

Inyecciones intravenosas de benzodiazepinas han sido efectuadas en casi todos los sujetos. En 7 ocasiones se trataba de Diazepan iV (10 mgrs) y, en 8 ocasiones se trataba de Clonazepan (1 mgrs). Siempre han ocasionado una gran disminución o una supresión total de las descargas paroxísticas en reposo y a la estimulación luminosa intermitente, al igual que de las mioclonias de que se acompañan.

EEG de sueño

a) Organización del sueño: en todos los casos estudiados y cualquiera que sea el momento de su evolución, observamos una desorganización total de la estructura cí-

clica del sueño, y el tiempo total de sueño está disminuido.

En lo que respecta a la morfología, los grafoelementos fisiológicos del sueño (spindles, complejos K, puntas al vertex) están ausentes o son imposibles de identificar, por lo tanto no se pueden distinguir las diferentes fases de sueño lento.

Sin embargo las fases de sueño con movimientos oculares rápidos (R.E.M.) han sido siempre individualizadas con porcentajes normales o discretamente elevados para la edad de los pacientes y además parece que tiende a incrementarse dicho porcentaje con la evolución de la enfermedad.

El porcentaje medio de las diferentes fases de sueño (sueño lento y sueño REM) de todos los estudios realizados es de 77,5 % de sueño lento y 22,5 % de sueño REM.

La estimación de la población a partir de nuestra muestra es :

|             | Carácter | Media | Desviación típica | Error standard de la media | t. Student | POBLACION<br>Intervalo de confianza con<br>$p < 0,05$<br>límite inferior      límite superior |         |
|-------------|----------|-------|-------------------|----------------------------|------------|---|---------|
|             |          |       |                   |                            |            |   |         |
| Sueño lento | CN       | 77,5% | 2,81              | 0,847                      | 2,20       | 75,64 %   | 79,36 % |
| Rem         | CN       | 22,5% | 2,81              | 0,847                      | 2,20       | 20,64 %   | 24,36 % |

Aunque en nuestra muestra hayamos obtenido una media de el 77,5% de sueño lento y 22,5% de sueño REM, estos resultados no sirven más que para nuestra reducida muestra (12 pacientes) y para estimar el valor correcto en toda la población de pacientes con enfermedad de Lafora doy la tderancia y la seguridad, es decir que en la población

general el porcentaje de sueño lento estará comprendido entre 75,64 y 79,36 % y el porcentaje de sueño REM entre 20,64 y 24,36%, con un margen de seguridad del 95 % ( $p < 0,05$ ).

b) Anomalías paroxísticas intercríticas: Las descargas generalizadas de puntas (P), polipuntas (PP) y polipuntas ondas (PPO) rápidas, presentes en los trazados de vigilia, parece que aumentan discretamente en fase de sueño lento y disminuyen netamente llegando casi a desaparecer en fase de sueño REM.

Dichas anomalías presentan algunos cambios morfológicos y en fase de sueño lento se observa una tendencia al agrupamiento en forma de brotes de PP rápidas de  $\frac{1}{2}$  a 1 segundo de duración, seguidos de un potencial lento o de una supresión parcial de la electrogénesis cerebral (Figs, 14, 15 y 16).

Las anomalías focales tienden a disminuir de forma progresiva a lo largo de las diferentes fases de sueño, observándose un predominio en regiones posteriores (Fig. 16).

#### Estudio poligráfico de las mioclonias

Las mioclonias de reposo parcelares, asíncronas arrítmicas sin correlación evidente con el electroencefalograma (pero que podrían corresponder a descargas no visibles con los métodos actuales de registro superficial) son elementos constantes en todas nuestras observaciones (Figs, 19 y 20).

El estudio poligráfico de las mioclonias epilépticas espontáneas demuestra que son fenómenos bilaterales, mucho más difusos de lo que aparentan clínicamente, apareciendo de forma sincrónica sobre los músculos agonistas y antagonistas de un segmento dado, observando una correlación estrecha con las descargas de PP en el EEG.

### Las crisis epilépticas

Aportamos los primeros documentos gráficos de la Literatura.

Los episodios críticos registrados han sido polimorfos

- Crisis hemitónicas (Fig. 30)
- Crisis generalizadas convulsivas tónico-clónicas (Figs, 29, 31)
- Crisis CLONICAS generalizadas (Figs, 25 y 28)

Un dato muy importante es que hasta el momento las crisis descritas en la literatura eran crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas de tipo gran mal (GM) y con los documentos poligráficos que presentamos (38 crisis) podemos definir como crisis típicas de la enfermedad de Lafora las crisis generalizadas clónicas.

La estimación de la población a partir de nuestra muestra es :

|                                  | Carácter | $\bar{x}$ | error<br>standard | <u>Poblacion</u>   |                 |
|----------------------------------|----------|-----------|-------------------|--|-----------------|
|                                  |          |           |                   | Intervalo de confianza con $p < 0,05$<br>límite inferior | límite superior |
| Crisis clónicas<br>generalizadas | CL       | 89,5      | 0,05              | 75 %   | 97 %            |

Aunque en nuestros pacientes estudiados hayamos obtenido un 89,5 % de crisis clónicas, en la población general de sujetos con enfermedad de Lafora tendremos que el porcentaje medio de crisis clónicas estará comprendido entre el 75 y 97 % con una seguridad del 95 % (  $p < 0,05$ ).

El estudio que acabamos de presentar permite llegar a la conclusión de que el electroencefalograma y la poligrafía son elementos muy importantes en el diagnóstico probable de la enfermedad de LAFORA dado que el diagnóstico definitivo requiere la demostración de cuerpos de inclusión de LAFORA detectables por biopsia cerebral o a posteriori por estudio anatomopatológico post-mortem.

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS TITULADA:

La enfermedad de la latencia

DE LA QUE ES AUTOR DON: Señor Pisco  
Darder

OBTUVO POR <sup>UNANIMIDAD</sup>  
MAYORIA LA CALIFICACION DE (1)

Madrid de de 19

El Presidente.

El Vocal

Señor

El Vocal

Señor

El Vocal

Señor

El Vocal Srta.

Señor

El Secretario, Notario, Subsecretario

BIBLIOGRAFIA

AICARDI, J. y CHEVRIE, J.J.: Myoclonic Epilepsies of Childhood.

Neuropädiatrie , Vol. 3, nº 2, 1.971

AIZENSHTEN, F.: Anatomopathological changes in myoclonus epilepsy.

Arch. Neurol. y Psych. 1, 641, 1.962

AJURIAGUERRA, J (de), SIGWALD, J. y PIOT CL.: Myoclonie-epilepsie

du type Unverricht. Etude clinique, electroencephalographique et anatomique. Presse Med, 86, 2, 1 813 - 1 816, 1.954

ALLEGRAZZA, A., CANEVINI, P. y STRADA G.P.: Progressive familial

myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg. Histochemical and ultrastructural study of the S.C. LAFORA's bodies. Proc. 5TH, INT. CONGR. NEUROPATH. ZURICH, 1.965.

Excerpta Medica Int. Congr. Series nº 100, pp 999-1 003, 1.966

ALLEGRAZZA, A., STRADA G.P. y CANEVINI, P.: Dati istochimici in un caso

di mioclono epilepsia di Unverricht-Lundborg. Riv. Pat. Ner. Ment. 86, 386, 1.965.

ANRAKŮ y KAWASAKI.: A histochemical study on myoclonus epilepsy (LAFORA' body type). Folia Psychiatrica and Neurologica JAPONICA, 20, 1, 33-41, 1.966.

ARPA GUTIERREZ, J., BARREIRO TELLA, P., y ACOSTA VARO, J.: Sobre el problema de las relaciones nosológicas entre la Epilepsia Mioclónica progresiva de tipo degenerativo y la Dissinergia cerebelosa mioclónica. A propósito del estudio de una familia afectada de una encefalopatía progresiva con epilepsia y mioclonias. Medicina Clínica, Vol. 65, Nº 7, pag. 321-326, 1.975

BARSY, T., MYLE, G. y Col's.: La dyssynergie cerebelleuse myoclonique affection autonome ou variante du type degeneratif de l'epilepsie-myoclonie progressive. Journal of Neurol. Sciences, 8, 111-127, 1.968.

BELLAVITIS.: Contributo a l'anatomia pathologica delle syndrome di Unverricht. Note Revista e Psychiat. (Pesaro), 11, 459, 1.923.

BIELSCHOWSKY.: Beiträge zur Histopathologie der Ganglienzelle. J. für Psychologie und Neurologie, Bd, XVIII, 1.912.



BIEMOND, A.: Paramyoclonus Multiplex (Friedreich). Psych. Neurol. Neurochr.  
66, 4-5, 270-276, 1.963.

BLACKWELL, B. y BRIAN DAVIES.: Psychiatric aspects of myoclonus epilepsy.  
The British Journal of Clinical Practice, 18, 9, 513-516, 1.964.

BOGAERT, L. (Van).: Sur une variete non decrite d'affection familiale, l'epilep-  
sie-myoclonique avec choreoathetose. Revue Neurol, 2, 4, 385, 1.929.

BOGAERT, L. (Van).: Sur l'E.M.P. d'Unverricht-Lunborg. Etude d'un cas anato-  
• mique et de la semiologie du syndrome amyostatique terminal. Monatsschrift  
für Psychiatrie und Neurology, 118, 170-191, 1.949.

BOGAERT, (Van).: Essai sur le paramyoclonus multiplex de Friedreich, a propos  
de l'observation de deux soeurs. Encéphale, 38, 4, 1.949.

BONDUELLE, M.: The myoclonias. In: P.J. Vinken and G.W. Bryn, eds.: Handbook  
of Clinical Neurology, Vol. 6, Amsterdam, North-Holland Publ. Co., pp, 761-781,  
1.968.

BUDULS, H. y WILDE, J.: Über einen zur Gruppe der Myoklonusepilepsie Gehörenden Erkrankungsfal Zeitsch. F. Neurol. und Psych. 163-382, 1.938.

CAMBIER, J.: Epilepsie et myoclonies. La Revue du Practicien, 18, 28, 4157-4164, 1.968.

CARELS, G.: Etude physiopathologique d'une forme infantile tardive de l'idiotie amaurotique. Acta Neurol. Psych. Belg. 60, p. 435-464, 1.960.

CARO (de).: Studio clínico e istopatologica sopra un caso di mioclono-epilepsia typo Unverricht. L'Ospedale Psichiatrico, 8, 383, 1.940.

CARON, S. y MICHEL, Ph.: Syndrome d'Unverricht. Leval Medical, 15, 10, 1354-1364, 1.950.

CASTAIGNE, P., CAMBIER, J., BRUNET, P., SCHULLER, E., y CHEMALY, R.: Epilepsie-myoclonie familiale, d'heredite dominante: etude clinique et biologique d'une famille. Encephale, 56, 4, 285-307, 1.967.

CHISTOPHE, J. y GRUNER, J.: La dyssinergie cerebelleuse myoclonique de Ramsay-Hunt. Etude anatomique d'un cas. Revue Neurol. 95, 4, 297-309, 1.956.

- COLLINS, G.H., COWDEN, R.R., NEVIS, A.H.: Myoclonus-epilepsy with LAFORA bodies. An ultrastructural and cytochemical study. Arch. of Pathology, 86, 3, 239-254, 1.968.
- COLLOMB, H., DUMAS, M., TOGA, M. y ROGER, J.: Etude clinique et electroencephalographique d'une maladie de LAFORA familiale. Contrôle anatomique d'un des cas. Considerations sur le stade preclinique de la maladie. Revue Neurol. Juil, 119, 1, 1 82, 1.968.
- CORDIER, J.: Etudes cliniques sur l'epilepsie myoclonie. Acta Neurol. Psych. Belg. 49, 232-282, 1.949.
- DAM, M. y MOLLER, J.E.: Myoclonus epilepsy. Acta Neurol. Scandinav., 44, 5, 596-611, 1.968.
- DASTUR, D.K., SINGHAL, B.S., GOOTZ, M. y SEITELBERGER, F.: Atypical inclusion bodies with myoclonus epilepsy. Acta Neuropath. 7, 16-25, 1.966
- DAUBE JASPER, R., PETERS HENRY, A., MADISON.: Hereditary essential myoclonus. Artch. Neurol. 15, 587-593, 1.966.

DAVISON, C. y KESCHNER, M.: Myoclonus epilepsy. Arch. Neurol. Psychiat.  
43, 524, 1.940.

DAWSON, G.D.: Investigation on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 17, 4,  
147-162, 1.957.

DECLERCK, A.: Diagnostic et traitement de l'épilepsie myoclonie progressive type  
Unverricht-Lundborg. Acta Neurol. et Psych. Belg. 68, 7, 471-482, 1.958.

DELAY, J., FISCHGOLD, H., PICHOT, P. y VERDEAUX, G.: L'épilepsie myoclonique de type Unverricht. Etude génétique. Constatations électroencéphalographiques. Revue. Neurol. 79, 6, 430-433, 1.947.

DIEBOLD, K., HAFNER, H. y VOGEL, F.: Zur Klinik der progressiven Myoclonusepilepsien. D.Z. f. Nervenheilk. 190, 3, 199-240, 1.967.

DIEBOLD, K.: Zur Differential diagnose der progressiven Myoclonusepilepsien.  
Forsch. Neurol. Psychiat. 36, 10, 545-575, 1.968.

DIMITRI, V.: Observaciones de epilepsia-mioclonica familiar con estudio histopatológico. Prensa Medica Argentina, 18, 26, 1229-1238, 1.932.

EDGAR, G.W.F.: Epilepsie myoclonie progressive comme thésaurismose. XVIème Reunión Neurologique Internationale. Revue Neurol. 1, 6, 1 08, 1.963.

EDGAR, G.W.F.: Progressive myoclonus epilepsy as an inborn error of metabolism comparable to storage disease. Epilepsia, 4, 2, 120-137, 1.963.

EDGAR, G.W.F., HUIS, JNT, VELD, L.G., LORENTZ de HAAS, A.M. et de FOLKERT, J.A.: Les aspects endocrinologiques de l'épilepsie myoclonie progressive. Psychiat. Neurol. Neurochir. 69, 5, 417-420, 1.966.

ESCOUROLLE, R. y POIRIER, J.: Les lipidoses cerebrales. La Presse Medicale, 76, 23, 1.111-1.114, 1.968.

EY, H., BERNARD, P. y BRISSET, Ch.: Manuel de Psychiatrie. Ad. Masson et Cie. (1968)

FRANCK, G. y REZNIK, M.: Epilepsie myoclonie progressive d'Unverricht-Lundborg: étude anatomoclinique d'une forme abiotrophique. Acta Neurol. and Psych. Belg. 67, 9, 713-730, 1.967.

FRANKSTEIN.: Ueber die Veränderung der Psychik bei der myoclonischen Epilepsie. Trudy Psich. Klin., 5, 79, 201, 1.934.

FRIEDREICH, H.: Neuropathologische Beobachtung beim Paramyoclonus Multiplex. Virchow's Arch. Path. Ant. 86, 3, 421-434, 1.881.

GAMBETTI, P., DI MAURO, S., HIST, L. y BLUME, R.P.: Myoclonic epilepsy with Lafora bodies. Arch. Neurol. (Chic.), 25, 483, 1.971.

GAILLARDE.: "Etude genetique de la maladie de Lafora". These Doctoral, Lyon, 1.971.

GASTAUT, H.: Semilogie des myoclonies et nosologie analytique des syndromes myocloniques. Revue Neurol., t. 119, n° 1-30, 1.968.

GASTAUT, H. y REMOND, A.: Etude electroencephalographique des myoclonies. (Rapport a la XVIII Reunion Neurologique International. Paris 1.952). Revue Neurol. 86, 6, 596-609, 1.952.

GASTAUT, H., ROGER, J., TOGA y COLS.: Correspondances EEG-EMG et cliniques d'une syndrome d'epilepsie-myoclonie enregistre pendant la veille et le sommeil. Revue Neurol. 108, 417, 1.963.

GASTAUT, H., GASTAUT, J. L., GASTAUT, J. A., ROGER, J. y TASSINARI, C. A.:

Epilepsie generalisee primaire Gran Mal. In: Evolution and prognosis of epilepsies. Lugaresi E., Pazzaglia, P., Tassinari, C. A. (Edrs.). A. Caggi, Bologna, 1-29, 1.973.

GASTAUT, H.: Les epilepsies. In: Encyclopedie medico-chirurgical, t. Neurologie, f. 17045, 44p., 1.963

GASTAUT, H.: Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia (Amst.) 11, 102-113, 1.970.

GASTAUT, H., GASTAUT, J. A. y GASTAUT, J. L.: L'epilepsie généralisée primaire Gran Mal de l'adolescent et de l'adulte. Med. Int., vol. 9, p. 193-201, Mars, 1.974.

GASTAUT, H., BROUGHTON, R., ROGER, J. y TASSINARI, C. A.: Generalized non-convulsive seizures without local onset. In: Epileptic Seizures, Charles C. Thomas, Pub. Springfield, III, 1.972.

GASTAUT, H., BROUGHTON, R., ROGER, J. y TASSINARI, C. A.: Generalized convulsive seizures without local onset. In: Epileptic Seizures, Charles C. Thomas, Pub. Springfield, III, 1.972.

GIRARD, P.F. y GARDE, A.: Syndrome de Ramsay-Hunt et myoclonies oppositionnelles.

Journal de Médecine de LYON, 28, 795, 1.947.

GIRARD, P.F., GALLAVARDIN, R. y BONNET, J.L.: Myoclonie oppositionnelle

familial. Syndrome de Ramsay-Hunt probable. Lyon Medical, 182, 18, 388-

398, 1.949.

GOUTTIERES.: Contribution a l'étude de l'épilepsie myoclonique progressive.

Thèse Med. Paris, n° 522, 1.968.

HAGUENEAU, J., CHRISTOPHE, J., REMOND, A. y PECKER, J.: Epilepsie myoclo-

nie progressive généralisée. Etude clinique et électroencephalographique.

Revue Neurol. 82, 2, 116-122, 1.950.

HALTIA, M., KRISTENSSON, K., SOURANDER, D.S.: Etude neuropathologique de

trois cas scandinaves d'épilepsie myoclonie progressive. Acta Neurol. Scan-

dinav. 45, 1 63-78, 1.969.

HARENKO, A. y TOIVAKKA, E.I.: Myoclonus epilepsy (Unverricht-Lundborg) in Finland.

Acta Neurol. Scandinav. 37, 4, 282-296, 1.961.



HARPER, J.R.: True myoclonic epilepsy in childhood. Arch. Dis. Child. 43, 28, 1.968.

HARRIMAN y MILLAR.: Progressive familial myoclonic epilepsy in three families. Its Clinical features and pathological basis. Brain, Sep. 78, 325-349, 1.955

HENNEAUX.: Une atrophie cerebelleuse senile frustre sous l'aspect clinique d'E.M.P. avec démence. Acta Neurol. and Psychiat. Belgica, 58, 3, 270-275, 1.958

HEYCOP TEN HAM M.W. y DE JAGER, H. (Van).: Progressive myoclonus-epylepsy with LAFORA bodies. Clinical pathological features.

HEYCOP TEN HAM, (Van).: LAFORA's disease. Archivos de Neurobiología, 28, 4, 647-666, 1.965.

HOLLAND, J.M., DAVIS W.C., PRIEUR, D.J. y COLLINS, G.H.: LAFORA's disease in the dog: A comparative study. Amer. J. Path. 58, 509, 1.970

HOOF F., HAGEMAN-BAL, M.: Progressive familial myoclonic epilepsy with LAFORA bodies. Acta Neuropath. 7, 315-326, 1.967.

HUNT RAMSAY.: Dyssinergia Cerebellaris myoclonia. Brain, 44, 490, 1.921

JACQUIN,G.y MARCHAND,L.: Epilepsie myoclonie progressive. Encephale, 8, 205,  
1.913.

JANEWAY,R., RUPERT RAVENS,J., LARRY,A., PEARCE, ODORL,D., WINSTON-  
SALEM,y KUNIHIKO SUZUKI.: Progressive myoclonus epilepsy with LAFORA inclu-  
sions bodies. I. Clinical, genetic, histopathologic and biochemical aspects. Arch.  
Neurol. 16, 565-592, 1.967.

JENIS, E., SCHOCHET, S.S. y EARLE,K.M.: Myoclonus epilepsy with LAFORA  
bodies: Case report with electron microscopic observation. Milit. Med. February  
116, 1.970.

KADOBAYASI, I., UKIBA,G. y KAWAI, I.: Some observations on electroencepha-  
lograms of myoclonus epilepsy . J. Neurolog. Neurosurg. Psychiatry 34: 773-  
778, 1.971.

KLEIN D. MUMENTHALER, M., KRAUS, R. y RALLO, E.: Une grande famille valai-  
sanne atteinte d'E.M.P. et de rétinite pigmentaire, Humangenetik, 6, 237-252,  
1.968.

KOSKINIEMI, M.: Psychological Findings in Progressive Myoclonus Epilepsy Without LAFORA Bodies. *Epilepsia*, 15, 534-545, 1.974.

KOSKINIEMI, M.: Findings in Routine Laboratory Examination in Progressive Myoclonus Epilepsy. *Acta Neurol. Scandinav.* 51, 12-20, 1.975.

KOSKINIEMI, M., M. DONNER, M. MAJURI, HALTIA, M. y NORIO, R.: Progressive Myoclonus Epilepsy. A. Clinical and Histopathological Study. *Acta Neurologica Scandinav.* (1.974), Vol. 50, pag. 306-329, 1.974

KOSKINIEMI, M., TOIVAKKA, E. y DONNER, M.: Progressive Myoclonus Epilepsy. Electroencephalographical Findings. *Acta Neurol. Scandinav.* 50, 333-359, 1.974.

KRAUS, R. RUPPE, R. T., OSTERTAG, B.: A study of late forme (type Lundborg) of progressive myoclonus-epilepsy. *Journal of the Neurological Sciences*, 11, n° 1, 1-17, 1.970

KREINDLER, A., CRIGHEL, E. y POILICI, J.: Aspects électroencéphalographiques de la dissinergie cérébelleuse myoclonique. *Revue Neurol.*, 113, 304-368, 1.965

LAFORA, G.R.: Über das Vorkommen amyloider Körperchen in Innern der Ganglienzellen. Virchow's Archiv. Bd. CCV, 295, 1.911

LAFORA, G.R., GLUECK, B.: Beiträge zur Histopathologie der myoklonischen Epilepsie. Zeitschr. f. ges. Neurol. u. Psych., Bd VI, 1-14, 1.911

LAFORA GONZALO, R.: Nuevas investigaciones sobre los cuerpos amiláceos del interior de las células nerviosas. TRABAJOS DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIONES BIOLOGICAS de la Universidad de Madrid. Publicados por S. RAMON Y CAJAL. Tomo XI (XVI de la revista trimestral micrográfica). Madrid 1.913.

LAFORA, G.R.: Les myoclonies et les corps amyloides dans les cellules nerveuses. (priorite de leur decouverte). Revue Neurol. 2, 2, 399-413, 1.923

LAFORA, G.R.: Las mioclonias y los cuerpos amiláceos en las células nerviosas. Arch. de Neurobiol. q, 1, 1.924.

LAFORA, G.R.: Myoclonus, physiological and pathological considerations. Excerpta Medica, Neurology and Psychiatry, 3.646, 1.955. Proc. II nd. Intern. Congr. Neuropath., Part, I. 9-21, 1.955

LECASBLE, R.: Epilepsies myocloniques. Etude EEG. Thèse Paris, n° 461. 1.953

LEEUVEN (Van), A., LARUELLE, M., LAUVERS, L., MASSION-VERNIORI, H.,  
RADERMECKER, J.: Epilepsie mioclonie familiale sans démence avec forme partie-  
lle et obésité du type glandulaire. Encéphale, 39, 5, 449-491, 1.933

LEWY.: Histopatologie der Paralysis agitans. Lewandowsky's Handbuch der Neurolo-  
gie, Tomo III.

LINDEMULDER, F.G.: Familial myoclonia occuring in three successive generations.  
J. Nerv. Ment. Dis. 77, 6 489-491, May 1.933.

LOISEAU, P.: Application de la taxonomie numerique au classement des myoclonies  
epileptiques. R.N. Tome 127, n° 6, 1.972

LOPEZ AUDILLO, N.R., GILSANZ GARCIA, V., LOPEZ ZANON, A.: Estudio clínico  
e histopatológico de un caso de epilepsia mioclonica progresiva o enfermedad  
de Unverricht-Lundborg. Trabajos del Instituto Cajal, 57, 187-218, 1.965

LOPEZ GARCIA, E., OLIVEROS, J.C., ANTON GARRIDO, T., RAMIREZ GUEDES; J.  
y MONCADA E.: Epilepsias mioclónicas. Revista Clínica Española, Año XIX, T.LXX,  
n° 3, 1.958.

LUNDBORG, H.: Die progressive myoklonus-epilepsie (Unverricht's myokony).

Alquist n. Wiksells Ed. Uppsala, 1.903

LUNDBORG, H.: Der erbgang der progressiven Myoclonus-Epilepsie. Z. Neur. 9, 353, 1.912.

MAHLOUDJI y PIKIELNY.: Hereditary essential myoclonus. Brain, 90, 3, 1.967

MARCHAND, L.: Les myoclonies épileptiques. Encéphale, 29, 4, 217, 1.934

MARCHAND, L., BOREL, J., LAROCHE, J. y GAURY, C.: Idiotie infantile familiale de Tay-Sachs. Forme myoclonique épileptique chez deux frères. Encéphale, 1, 1-40, 1.956

MATTHEWS, W.B., HOWELL, D.A. y STEVENS, D.L.: Progressive myoclonus epilepsy without LAFORA bodies. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 32, 2, 116-122, 1.969.

MILLAR, J.H.D. y NEILL, D.W.: Serum mucoproteines in progressive familial myoclonic epilepsy. Epilepsia, 1, 1, 115-116, 1.959

MORGENTHALER.: Histopathologische Untersuchungen. Über Myoklonie-Epilepsie.

Schweizer Archiv. f. Neurol. U. Psych. 69, 379-382, 1.952

MOZZICONACCI, y ATTAL, C.: Les neurolipidoses. La medecine Infantile, 2, 95,

1.968.

NAMBA, M.: The microscopic, submicroscopic structure and biochemistry of the inclu-

sion body seen in myoclonic epilepsy. The Bulletin of the Yamaguchi Medical

School, 11, nº 3, 103-139, Sept. 1.964

NAMBA, M., OTA, T. y FUKUNAGA, S.: The investigation of electroencephalogram of

patients suffering from myoclonus epilepsy (LAFORA type) and its family. Brain

Nerve, 18, 12, 1165-1173, 1.966

NETZEL, H. y FREIBURG i Br.: Die myoklonusepilepsie. Handbuch der Speziellen

pathologischen anatomie und histologie. Tomo XII/1/A.

NIXON, D.W. y MAYHER, W.E.: Progressive myoclonus epilepsy. Sth. Med. J., 65-1,

81, 1.972

NOAD, K.B., LANCE, J.W., y WALSH, R.J.: Epilepsie myoclonie familiale et son association aux troubles cérébelleux. Brain, 83, n° 4, 618-630, 1.960

NOVELLETO, A.: Problèmes actuels de la myoclonie-épilepsie progressive de Unverricht-Lundborg. L'Encephale, 47, n° 3, 223-252, 1.958

ODOR, D.L., JANEWAY, R., PEARCE, L.A. y RAVENS, J.R.: Progressive myoclonus epilepsy with LAFORA inclusion bodies. II Studies of ultrastructure. Arch. Neurol. (Chic.), 16, 583, 1.967

OLLE HAMBERT, e INGEMAR PETERSEN.: Clinical electroencephalographical and neuropharmacological studies in syndromes of progressive myoclonus epilepsy. Acta Neurol. Scandinav. 46, 149-186, 1.970

OSTERTAG, B.: Zur Histopathologie der Myklonus Epilepsie. Arch. f. Psych. Nervenkr., 73, 633, 1.925

PARHON, C.I., CONSTANINESCU, S.: Sur deux cas d'épilepsie-myoclonique. L'action de la parathormone. Revue Medicale Roumaine, 5, 3, 1.932

PEIFFER.: Almanach für Neurologie und Psychiatrie. Edit. J.F. Lemmann, München, p. 176, 1.967



PERES SERRA, J.; MARTI VILLALTA, J.L.; CARVAJAL DIAZ, A. y GENIS BATLE, D.:  
Enfermedades neurológicas secundarias a transtornos congénitos del metabolismo.  
Editado por FARGRAF DE ESPAÑA, S.A. BARCELONA, 1974

PILOTTI.: Sulla presenza dei corpi jaliní nel protoplasma delle cellule nervose del  
midollo spinale in un caso di policlonia. Rivista Sperimentale di Freniatria, Vol.  
XLV, 1.922

PINTUS, G.: Stato mentale e trasmissione ereditaria della mioclono-epilessia di  
Unverricht. Rivista Sperimentale di Freniatria, 61, 335-384, 1.937

POPOVICIU, L.; ASGIAN, G.; CORFAKIO, O.; GASPAR, S.; PASCU, J. y KIKELI.:  
Clinical, Polygraphic and electromiographic correlations in certain myoclonic  
syndromes. EEG, and Clin. Neurol. 31/521, 1.971

RALLO, E.: Epilepsie Myoclonique Familiale Progressive. Acta Genet. Med. Gemellol.  
18, 231-270, 1.969

RALLO, E.; MARTIN, F.; INFANTE, F.; BEAUMANOIR, A. y KLEIN, D.: Epilepsie  
Myoclonie progressive maligne (Maladie de LAFORA). Etude clinique et biochi-  
mique d'un cas. Acta Neurol. Psychiat. Belg. 68, 5, 356-369, 1.968

RAMON Y CAJAL, S., BLANES, A.; MARTINEZ, A.; SAENZ, E. y GUTIERREZ, M.:

Lafora's disease, an ultrastructural and histochemical study. *Acta Neuropathol.*

Vol. 30, nº 3, 189-196, 1.974

RAMON Y CAJAL JUNQUERA, S.; BLANES BERENGUEL, A. y MARTINEZ MARTINEZ,

A.: Evolución de los cuerpos de Lafora. Estudio ultraestructural. *Trabajos del Instituto*

Cajal de Investigaciones Biológicas. T. LXV, 1.975

RIEHL, J.L.; LEE, D.K.; ANDREWS, J.M. y BROWN, W.: Etude electrophysiologique

et neuropharmacologique chez un sujet porteur de la maladie d'Unverricht -

Lafora. *Neurology*, 17, 5, 502-511, 1.967

ROGER, J.; GASTAUT, H., TOGA, M.; SOULAYROL, R.; REGIS, H.; TASSINARI,

C.A.; DUBOIS, D.; POINSO, Y. y MESDJIAN, E.: Epilepsie myoclonique progressi-

ve avec corps de Lafora (étude clinique, polygraphique et anatomique d'un cas).

*Revue Neurol.* 112, nº 1, 50-61, 1.965

ROGER, J.; GASTAUT, H.; TOGA, M.; SOULAYROL, R.; REGIS, H.; LOB, H. ;

TASSINARI, C.A.; DUBOIS, D.; POINSO, Y.; MESDJIAN, E. y HASSOUN, J.:

Epilepsie-myoclonique progressive avec corps de Lafora. *Archivos de Neurobio-*

*logia.* Tomo XXVIII, Nº 4, 1.965, pag. 772-800

- ROGER, J., GASTAUT, H., BOUDOURESQUES, J., TOGA, M., DUBOIS, D. y  
LOB, H.: Epilepsie-mioclonique progressive avec corps de Lafora. Etude clinique et  
polygraphique. Contrôle anatomique ultrastuctural. Revue Neurologique 1.967,  
116, 197-212
- ROIZIN, L., y FERRARO, A.: Myoclonus-Epilepsy. Clinical and pathological report  
of a case. J. of Neuropath. and Experimental Neurol. 1, 3, 297, 1.942
- RUSTAM, H., HAMDI, T. y WITRI, S.: Progressive familial myoclonus epilepsy.  
J. of Neurol. Neurosurg. and Psychiatry, 38, 845-848, 1.975
- SAENZ, E., RAMON Y CAJAL, S. y BLANES BEREGUEL, A.: Progressive myoclonic  
epilepsie with Lafora's bodies. Acta Neurologica Scandinav. 50, 537-552, 1.974
- SAKAI, M., AUSTIN, J., WITMER y TRUEB.: Studies in myoclonus epilepsie (Lafora  
body form). Neurology Feb. 1.970, nº 2, pag. 160-175
- SCHNABEL, R. y GOOTZ, M.: Zur cubstrucktur der Myoklonuskörper bei progressiver  
myoklonus epilepsie (Typ Unverricht). Acta Neuropath. (Berl.), 18, 17, 1.971

SCHWARZ, G.A. e YANOFF, M.: Maladie de Lafora. Forme clinico-pathologique distincte du syndrome d'Unverricht . Arch. of Neurol. 12, n° 2, 172-188 , 1.965

SCHWARZ, G.A. e YANOFF, M.: Lafora bodies, corpora amylacea, and Lewy bodies a morphologic and histochemical study. Archivos de Neurobiologia. T. XXVIII, n° 4, pp. 801-818, 1.965

SCHWARZ, G.A.: Note sur un cas de maladie d'Unverricht traité par le RO 05-4023. Revue Neurol. T. 2, n° 2, 1.972

SEITELBERGER, F.: Proceedings of the Fourth International Congress of Neuro-pathology. Munich. 1.961. Georg Thieme-Verlag OHG, Stuttgart, Vol. 1, p. 3, 1.962

SEITELBERGER, F., JACOB, H., PEIFFER, J. y COLMANT, H.J.: Die Myoklonuskörperkrankheit. Eine angeborene Störung des Kohlenhydrat-stoffwechsels. Fortschr. Neurol. Psych. 32, 7, 305-345, 1.964

SEITELBERGER, F., JACOB, H., SCHNABEL, R.: The myoclonic variant of cerebral lipidosis "Inborn disorders of sphingolipid metabolism". Proc. of the Third Int. Symp. on the Cerebral Lipidoses, 1.967, Pergamon Press.

SEITELBERGER, F.: Discussion du Rapport sur l'épilepsie myoclonique. XXVIII Reunión Neurologique Internacional, Paris. Rev. Neurol. 119, 139, 1.968

SMAGIN, I.N.: Case report of myoclonus epilepsy with pathological anatomical examination. Arkiv. Patologii, 1, 49, 1.959

SOLE Y SEGARRA, J.: Epilepsie myoclonique maligne familiale. Arch. Suisses Neurol. et Psych. 69, 259-269, 1.952

STURMER.: Die "corpora amylacea" des Zentralnervensystems. Nissl-Alzheimer Arbeiten, Bd. V, H, 3, pp. 417-501, 1.913

SUSUKI, K.: Juvenile GM<sub>2</sub>-gangliosidosis, Clinical variant of Tay Sachs disease or a new disease Neurology. 2, 190, 1.970

TASSINARI, C.A., DALLA BERNARDINA, B., COCCAGNA, G., MANTOVANI, M. y

ROGER, J.: A specific EEG pattern in the intention myoclonus during sleep. A poly-graphic study in 14 subjects. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 34, 760, 1.973

TASSINARI, C.A., BUREAU-PAILLAS, M., DALLA BERNARDINA, B., GRASSO, E. y

ROGER, J.: Etude electroencephalographique de la dissynergie cerebelleuse myoclonique avec epilepsie (syndrome de Ramsay-Hunt). *Revue EEG. Neurophysiol.* 4, 407-428 1.974.

TASSINARI, C.A., LYAGOUBI, S., GAMBARELLI, F., ROGER, J. y GASTAUT, H.:

Relationships between EEG, discharge and neuromuscular phenomena. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 31, 176, 1.971

TASSINARI, C.A., COCCAGNA, G., DALLA BERNARDINA, B.: Dissinergia cerebella-

re mioclonica di Ramsay-Hunt, epilepsia mioclonica progressiva di Unverricht-Lundborg con corpi di Lafora, neurolipidosi. *Le Epilessie (Corso di aggiornamento della Lega Italiana contro l'epilessie)*. pp, 131-155, Bologna, 1.975

TASSINARI, C.A., LIAGOUBI, S., SANTOS, V., GAMBARELLI, G., ROGER, J.,

DRAVET, C. y GASTAUT, H.: Etude des decharges de P-O chez l'homme. II Aspects cliniques et electroencephalographique des absences myocloniques. *Revue Neurol.* 121, 379-383, 1.969.

TCHICALOF, M. y WASSERFALLEN, H.: L'ACTH dans le syndrome d'Unverricht-Lundborg. *Revue Med. Suisse Rom.*, 81, 9, 656-660, 1.961.

TOGA, M., DUBOIS, D. y HASSOUN, J.: Ultrastructure des corps de Lafora. *Acta Neuropath.* 10, 2, 132-142, 1.968.

TUKEL, K. y CALISKAN, A.: Etude-EEG. d'une famille dont deux membres sont atteints d'épilepsie-myoclonie d'Unverricht-Lundborg. *Revue Neurol.* 110, 3, 231-246, 1.964.

UNVERRICHT, H.: Die Myoklonie. Fr. Deutiche, Ed. Berlin, 1.891.

UNVERRICHT, H.: Ueber familiäre Myoklonie. *Deutsche Zeitschr. Nerven.* 7, 32-67, 1.895.

URECHIA, C.I., SOFLETES, A. e ILIESCO, M.: Myoclonie-épilepsie. *Paris-Medical*, 46, 526, 1.948.

VALLAT, J.N., LEPETIT, J.M., UMDENSTOCK, R. y LEGER, J.: Sur un cas d'épilepsie-myoclonique progressive de type Unverricht-Lundborg. *Revue Neurolog.* 114, 209-210, 1.966.

VANDERHAEGHEN, J.J.: Correlation between ultrastructure and histochemistry of Lafora bodies. *Acta Neuropath. (Berl.)*, 17, 24, 1.971

VOGEL, F., HAFNER, H. y DIEBOLD, K.: Zur genetik der progressiven myoklonus epilepsien. *Humangenetik*, 1, 5, 437-475, 1.965

WATSON, C.W. y DENNY-BROWN, D.: Myoclonus-epilepsy as a symptom of diffuse neuronal disease. *Arch. of Neurol. and Psych.* 70, 151-167, 1.953

WEIMANN.: Ueber das Vorkommen "amyloider Substanzen" im Gehirn bei der. *Encephalitis epidemica*. *Monatschr. f. Psych. u Neurol.* 1.922

WESTPHAL.: Ueber eigenartige Einschlüsse in den Ganglienzellen (*Corpora amylacea*) bei einem Falle von Myoklonus-Epilepsie. *Arch. f. Psychol.* 1.919

WESTPHAL, A. y SIOLI, F.: Weiter mitteilung über den durch eigenartige Einschlüsse in den ganglienzellen (*corpora amylacea*) ausgezeichneten Fall von Myoklonus epilepsie. *Arch. f. Psych. Nervenkr.* 63, 1, 1.921



WOLFAHRT, G. y HOCK, O.: A clinical analysis of myoclonus- epilepsy (Unverricht-Lundborg) myoclonia cerebellar dyssynergy (Ramsay-Hunt) and hepatolenticular degeneration (Wilson). *Acta Psych. and Neurol. Scandinavica*, 26, 2, 219-245, 1.951

YAKOVLEV, P.I.: Myoclonus-epilepsy: report of a case with presentation of moving picture and anatomic slides. *Arch. of Neurol. and Psych.* 48, 1025-1028, 1.942

YANOFF, M. y SCHWARZ, G.A.: Maladie de Lafora. Une forme déterminée génétiquement distincte du syndrome d'Unverricht. *J. Genet. Humain*, 14, n- 2-3, 235-244, 1.965

YOKOI, S., KOBORI, H. y YOSHIHARA, H.: Clinical and neuropathological studies of myoclonic epilepsy. *Acta Neuropath.* 4, 4, 370-379, 1.965

YOKOI, S., AUSTIN, J. y WITMER, F.: Isolation and characterization of Lafora bodies in two cases of myoclonus epilepsy. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 26, 1, 125-127, 1.967

YOKOI, S., AUSTIN, J. y SAKAI, M.: Studies in mioclonus epilepsy. ( Lafora body form). I. Isolation and preliminary characterization of Lafora bodies in two cases. *Arch. Neurol. (Chic.)*, 19, 15, 1.968

## INDICE ALFABETICO DE ABREVIATURAS

C.I. = cociente intelectual

c.L. = cuerpos de LAFORA

ECG. = electrocardiograma, EKG

E. = evolución

EEG. = electroencefalograma

Electrodos denominación:

- Cz = electrodo central medio o Co
- Fz = frontal medio o Fo
- F3 y F4 = frontal superior izqdo y derecho
- F7 y F8 = frontal interior izqdo y derecho
- Fp<sub>1</sub> y Fp<sub>2</sub> = electrodo fronto-polar izqdo y derecho
- Pz = parietal medio o Po
- P3 y P4 = parietal izqdo y derecho
- O1 y O2 = electrodo occipital izqdo y derecho

E.L.I. = estimulación luminosa intermitente

EMG. = electromiograma

EMP. = epilepsia mioclónica progresiva

EMPL. = epilepsia mioclónica progresiva con inclusiones de LAFORA

ERG. = electroretinograma

ESI. = estimulación sonora intermitente

F.O. = fondo de ojo

GM. = gran mal

HPV. = hiperventilación

Hz. = hercios

IV. = intravenosa

LCR. = líquido cefalorraquídeo

microv. = microvoltios

M.O. = microscopio óptico

M.E. = microscopio electrónico

Metrazol. = cardiazol

MOR. = fase de sueño con movimientos oculares rápidos

N. = normal

OCULO. = oculograma

OL. = ondas lentas

PEV. = potencial evocado visual

PM. = pequeño mal

PNG. = pneumograma

P. = punta

PP. = polipunta

PPO. = polipunta onda

REM. = fase de sueño con movimientos oculares rápidos

SL. = sueño lento

SN. = sistema nervioso

SNC. = sistema nervioso central

SR. = sueño rápido

SS. = sueño lento

St. = estadio o fase

T.A.C. = tomografía axial computarizada

W. = vigilia